

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation²: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE), ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE), HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

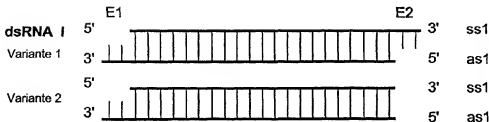
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-
35

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonderes vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDRL-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),

5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,

15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,

20

Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,

25

Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,

30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,

Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

35

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach
Inkubation in humanem Serum und
- 5 Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-
Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der
Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die
Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wo-
bei die Mittelwerte aus zwei Werten darge-
stellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die
Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

- 5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

- Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 µM
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-
ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der
Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-
tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs
modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-
bition der Genexpression wurden transient transfizierte
20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC
(European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)
und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche
Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)
verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment
in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-
hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins
(YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert. In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transients Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

- 10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-
- 15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

- 20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

- Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).
- 25

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

- 30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentration
von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peglax, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 µl RNA-Gelauftragungspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 µl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 µl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation

S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)

15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden

25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)

S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30 Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCCGUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222).

GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10 Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Pro-
tease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergier-
werkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis ab-
gekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt
und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inku-
biert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifu-
giert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach
Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit
dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Her-
stellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
(bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100
µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in
einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit ei-
ner denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Po-
lyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-
685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml
1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest.,
250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-
Tetramethylethylenediamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Hoseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-BGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet
- 10 wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen
- 25 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-
- 30 essetial Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesetzt.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bidest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarinsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2 ⁵ -19-2 ⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der in vitro Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5'- UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3'-CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5'- CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3'-UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5'- ACA GGA UGA GGA UCG UUU GCG A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3'-UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermischt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

30

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so liegt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass,B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher,J.M. and Labouesse,M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen,N.J., Fleenor,J., Fire,A., and Morgan,R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens,J.C., Worby,C.A., Simonson-Leff,N., Muda,M., Maelhama,T., Hemmings,B.A., and Dixon,J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-III non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15 Kihse-Anderson J (1984): Electrophoretic of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-106.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981). Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984): Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

15

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20

Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.

25

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Annals of Oncology* 8: 1197-1206.

30

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *Cell* 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. *Anal. Biochem.* 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
20 standen sind.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (asl/2) und Sinnse-
10 quenzen (ssl/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstanden sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

10

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

20

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einen Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

30

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, da-
10 von abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

15

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloge gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standen sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an
25 einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,

5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.

160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einen Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.
30

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
10 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

20 187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
25

196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
30

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10 206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20 207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25 208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloge gebildet ist.

- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

- 10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

- 15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

- 30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

5 233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

10 234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

15 235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

20 236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

30 239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

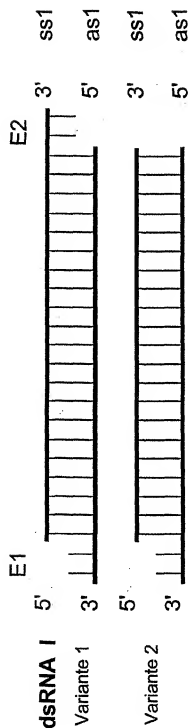


Fig. 1a

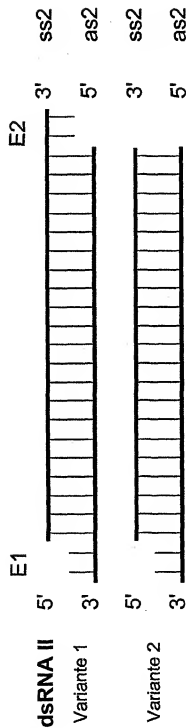


Fig. 1b



Fig. 2

2/20

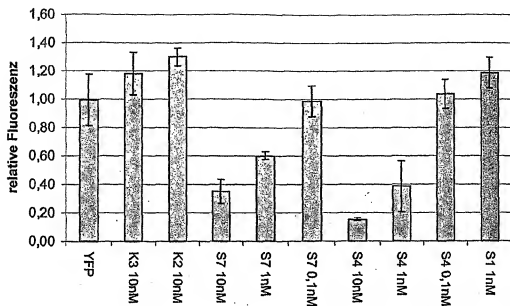


Fig. 3

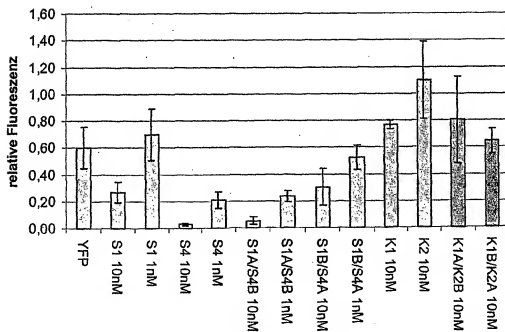


Fig. 4

3/20

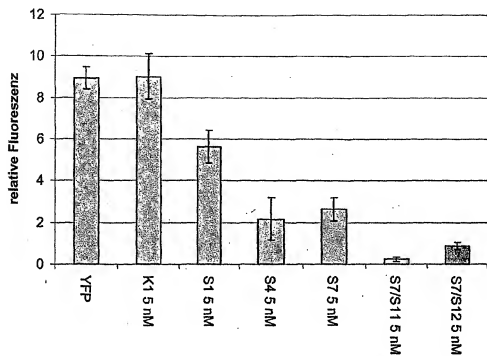


Fig. 5

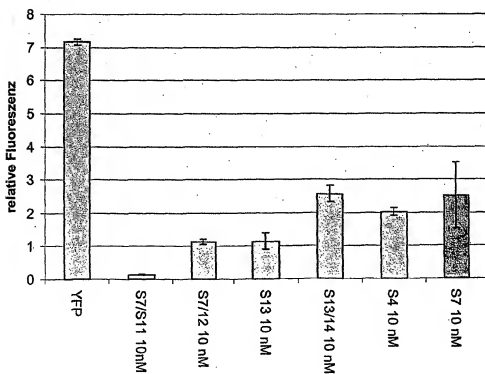


Fig. 6

4/20

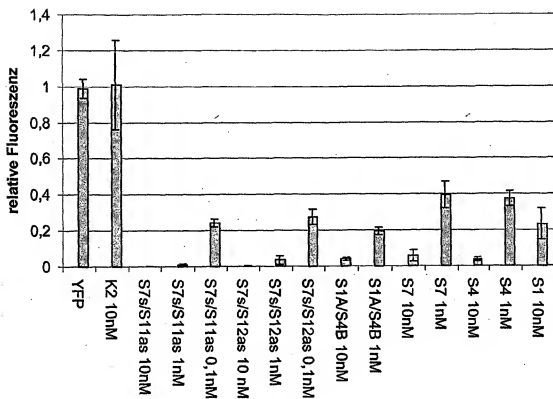


Fig. 7

5/20

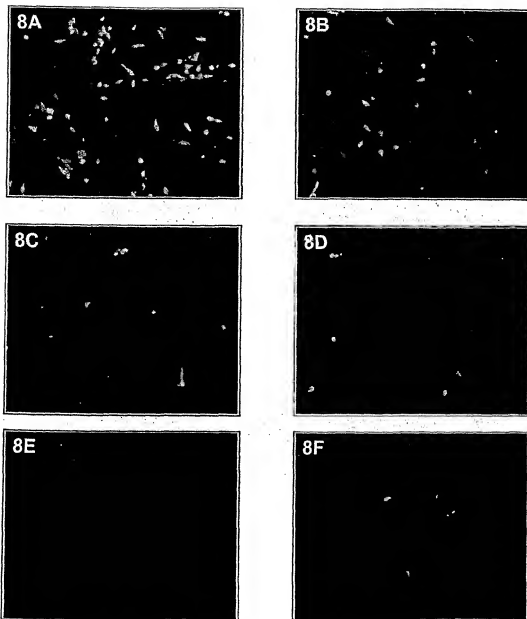


Fig. 8

6/20

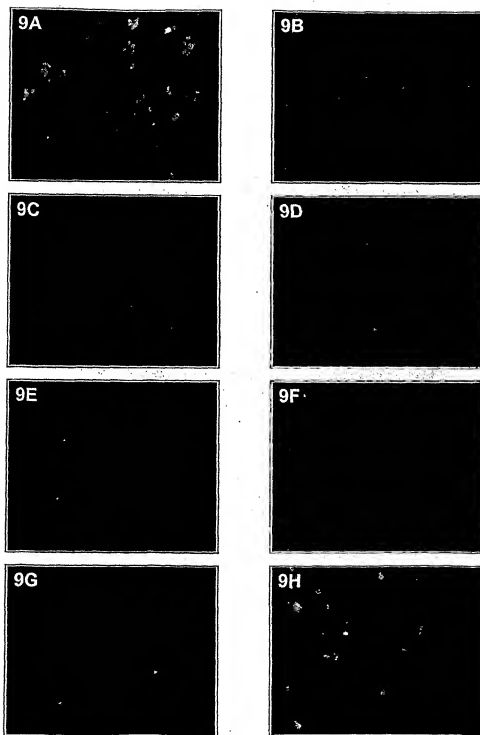


Fig. 9

7/20

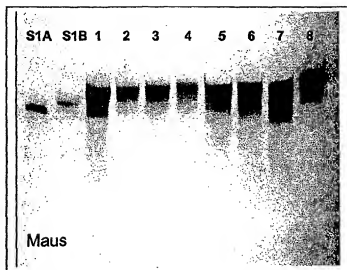


Fig. 10

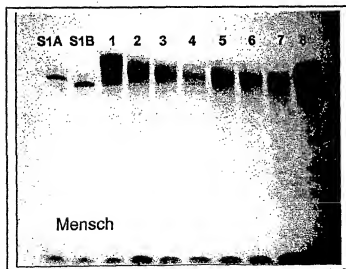


Fig. 11

8/20

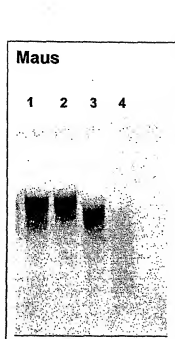


Fig. 12

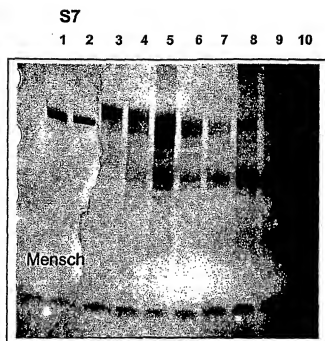


Fig. 13

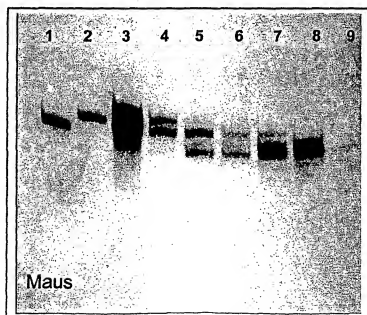


Fig. 14

9/20

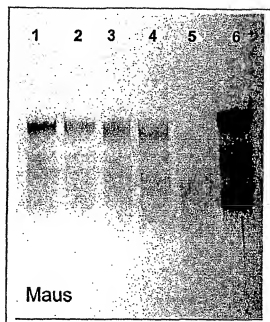


Fig. 15

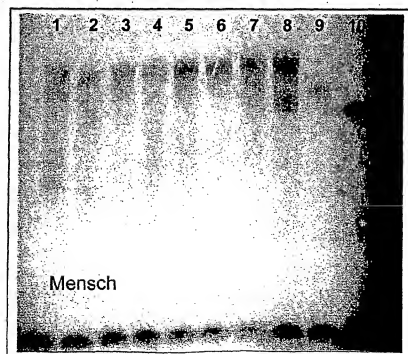


Fig. 16

10/20

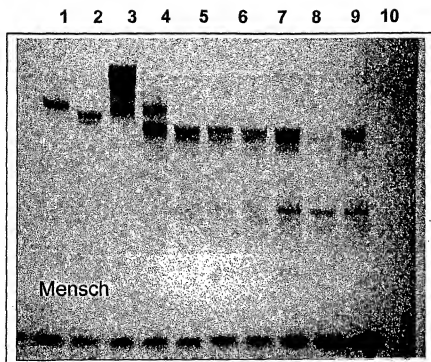


Fig. 17

11/20

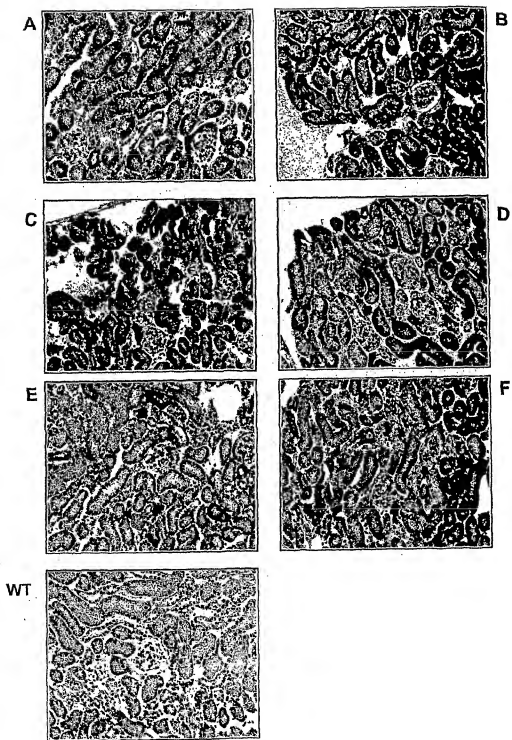


Fig. 18

12/20

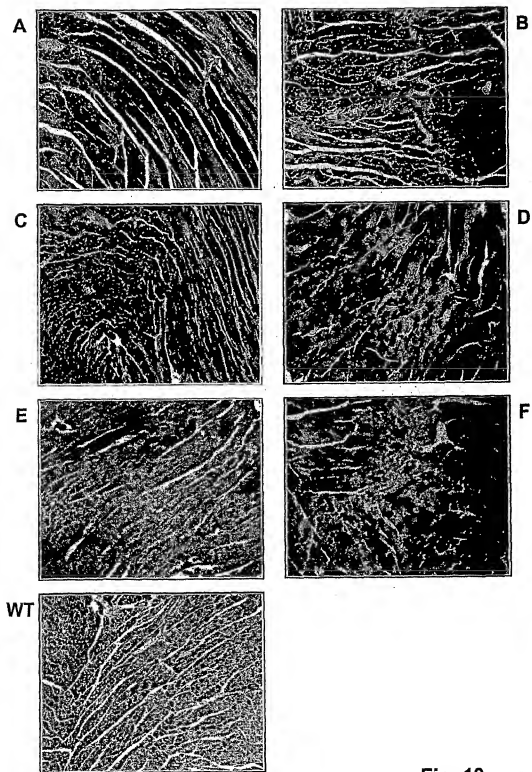


Fig. 19

13/20

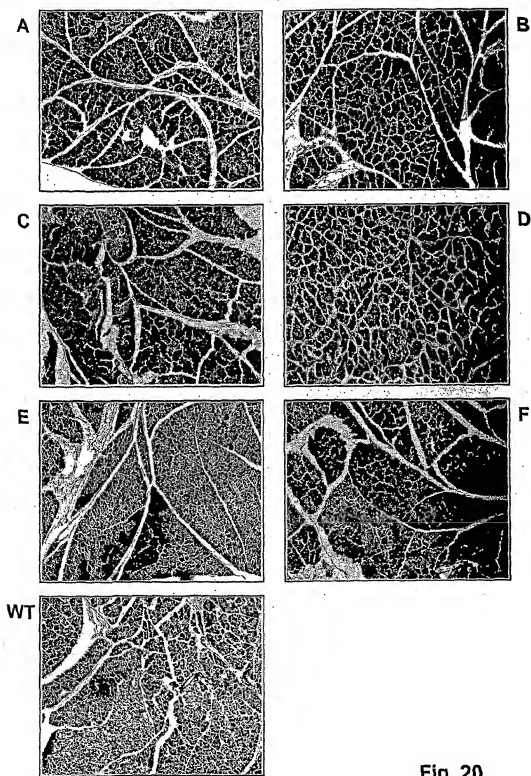
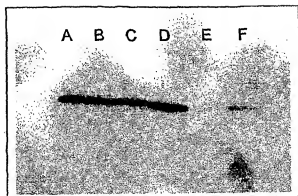
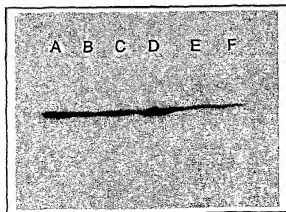


Fig. 20

14/20

**Fig. 21****Fig. 22**

15/20

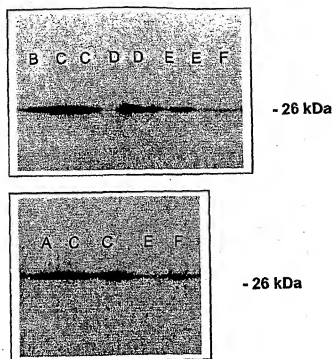


Fig. 23

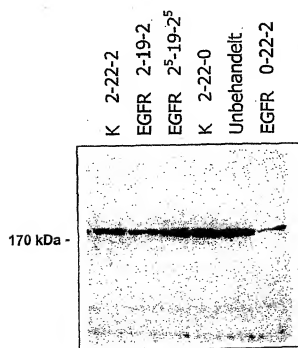


Fig. 24

16/20

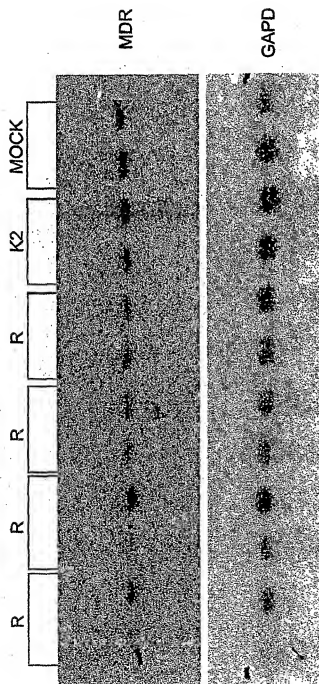


Fig. 25a

17/20

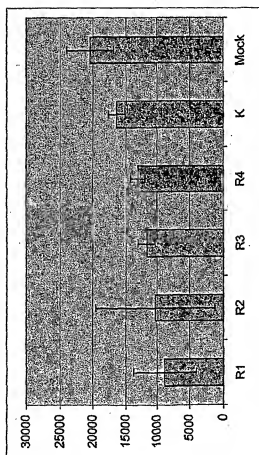


Fig. 25b

18/20

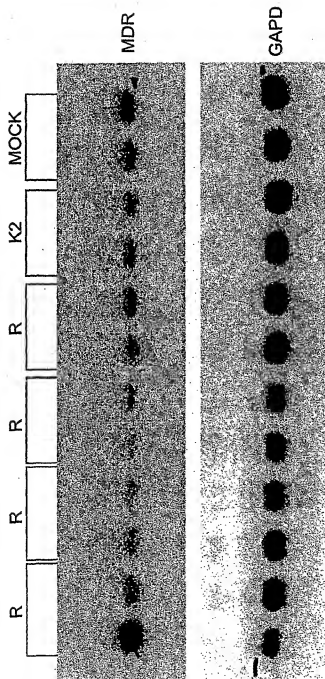


Fig. 26a

19/20

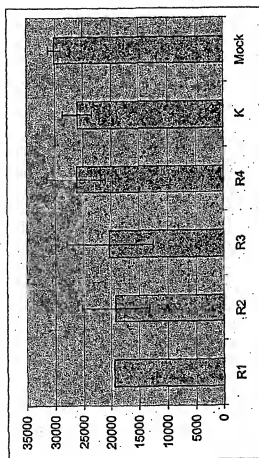


Fig. 26b

20/20

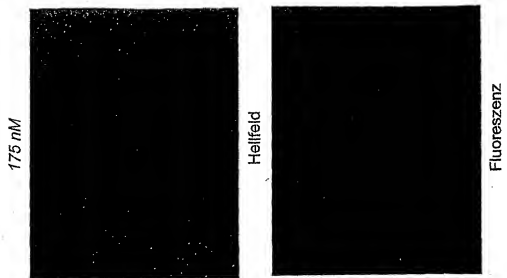
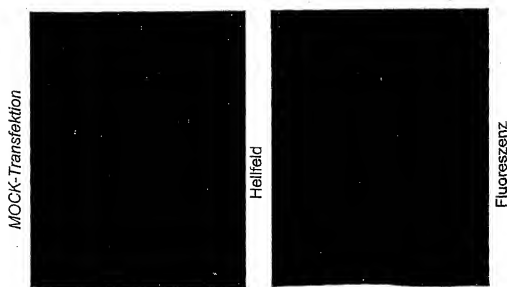


Fig. 27



SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>
<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25 <300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

```

atggagcggc gctggccctt ggggctaggg ctgggtctgc tgctctgcgc cccgctgcc 60
ccggggggcgc ggcgccaagg agttactctg atggacacaa gcaaggcaca gggagagctg 120
ggctggctgc tggatcccc aaaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180
acacccctct acatgtacca ggaactccca atgcaaggac cgagagacac tgaccactgg 240
cttcgctcca attggatcta ccgcggggag gaggcttccc gcgtccacgt ggaactgcag 300
ttcactctgc gggactgcaa gattttccct gggggagccg ggcctctggg ctgcaaggag 360
accttcaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420
ttgttccaga aggttaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agaccttgcc 480
tctggctccg tgaagctgaa tgtggagcgc tgctctctgg gcccgctgac ccgcctgggc 540
ctctacctcg ctttccacaa ccgggtggcc tggttggccc tgggtgtctgt ccgggtcttc 600
taccagcgct gtcctgagac cctgaatggc ttggcccaat tcccagacac tctgcctggc 660
ccgcctgggt tgggtgaagt ggcgggcacc tgcttggccc acgcgggggc cagcccccag 720
ccctcaaggt caccocgat gcactgcagc cctgatggcg agtggctggg gcctgtagg 780
cggtgccact gtgagcctgg ctatgaggaa ggtggcagtg ggcagacatg tgttgcctgc 840
cctagcgctg cctacoggat ggacatggac agtgcacatg gtctcaogtg agaggggcca ttacagagct 900
agcactagct agtctgaggg ggcacccatc tgtacctgtg agaggggcca ttacagagct 960
ccggggggag gcccacaggt ggcacccatc ggtccccctt cggccccccc aaacctgagc 1020
ttctctgctt caggagatca gctctccctg cgttgggaac cccagcaga tacgggggga 1080
cgccagagtg tcaagatcac tgtgaggtgt tcccagtgct aggggcacag acaggaoggg 1140
ggggccttgc agccctgtgg ggtggcggtg caetctctgc cggggggccc ggcgctcaac 1200
acacctgcag tgcattgcaa tggccttgaa ccttatggca actaacctt taatgtgaa 1260
gcccaaaatg gagtgtcagg gctgggcagc tetggccatg cagcaactc tatcagcacc ccccagcacc 1320
agcaatgggg atgcagagtc actgtcagc ctgtctctga gactggtgaa gaaagaccc 1380
aggaacatag agcagacctg ggcgggggtc cggccccgga gcctgggggc gaacctgacc 1440
tatgagctgc acgtgtgtgaa ccaggatgaa gaacggtacc agatggttct agaaccagag 1500
gtcttctgtc cagagctgca gctgcacacc acatacatcg tcagagtcag aatgctgacc 1560
ccaactgggtc ctggcccttt cctccctgat catgagtttc ggaaccagccc accagtgtcc 1620
aggggcctga gttgaggaga gattgtagcc gtcatctttg ggcctgctgc ttggtcagacc 1680
ttgctgcttg ggaattctctg ttcccggtcc aggaagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740
cacgtgacc cgccaccgat gtggatcgag aggaacaagc gtgctgaagc cttatgtggg 1800
acctccagc atacagaggac cctgcacagg gaccccttga ctttaccogg aggcctggtc 1860
aattttctt cccgggagct tgaaccagc tggctgatgg tggacactgt cataggagaa 1920

```

	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgagggacc	ctcaggtctc	ccagccaggga	ctgcaagact	1980
	gtggccaltg	agaccttaaa	agacacatcc	ccaggtggcc	agtgggtgaa	cttccctcga	2040
	gaggccaact	toatgggccca	gtttagccac	ccgcatatcc	tgcactctgga	aggcgctcgc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaattgcacg	ctctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcggaggga	ccagctggtc	ccctggcgagc	tagtggccat	gctgcaggcc	2220
	atagcatctg	gcaggaacta	ccctcagtaat	cacaattatg	tcacccggag	ctctgcctgc	2280
	agaacaatct	tgttgaaatca	aaacctgtgc	tgcaaggtgtg	ctgacttttgg	ctgcaatcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacggaa	accaggggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagccctcg	aagccattgc	ccatcggaatc	ttcaccacag	ccagcgatgt	gtggagcttt	2460
10	gggatttgtga	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatggggga	gatgagcaat	2520
	caggaggttga	tgaagagcat	tgaggatggg	taccggttgc	ccctcctctg	ggactgcctc	2580
	gccccctctg	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccgc	cggccacacg	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	ctcgagacaa	ctgcttgcca	acccccactc	ctcgcgagcc	2700
	attgcccaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgctgcacca	gcctgagttg	ctcagatggg	2760
15	atcccgtagt	gaacgctctc	tgagtggctc	gagtcacatc	gcataaagc	ctacatcctg	2820
	ctcttccact	cggctgggct	ggacaccatg	gagtggtgtg	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaalcac	actgcccggg	caccagaagc	gcatctcttg	cagttattcag	2940
	ggattcaagg	actgga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagtgtcgc	gcaggccggc	ggggggggagc	ggacaccag	gcccggctgc	aggcgctcgc	60
	gtgtgcccga	gcccgggctcg	ggggggatcgg	accgagagcg	agaagccgcg	catggagctc	120
	caggcgagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccggcgcg	180
	gcgcagggca	aggaagtgtg	actgctggac	tttgctgcag	ctggagggga	gctcggctgc	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	agggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatccg	300
	atctacatgt	actcgtgtgt	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaaact	gctcgcgacc	360
	aaactggtgt	actggagaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttcctctg	tggcgccagc	tcttgcaagg	agactttcaa	ctctactact	480
	gcgcagtcgt	actctgaacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgtttac	caagattgac	540
40	accattgtcgc	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttgc	agggcagcca	cgtgaagctg	600
	aaactggagg	agcgctccgt	ggggcgccgc	accgcgaaag	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatccgtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaaaga	gtgcccgcag	720
	ctgcttcagg	cctggcccga	cttccctgag	accatgcggc	gctctgatgc	ggccttccgt	780
	gcoactgttg	cggcgacact	tgtggacctt	gcgctggctg	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgatgcaact	tgccagtgga	tggcgagtgg	ctgggtgcga	ttgggcagtg	ctgtgtccag	900
	gcaggctatcg	agaaggtgga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgcttggatt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagccctcg	cttggagctg	cctgagcaca	cctctgccatc	ccctgagggg	1020
	gccacactct	gcagtggtga	ggaaaggctc	ttccggcgac	cgctggcgac	agcgctacatg	1080
	cttgcacacg	gaccccccct	cgcgccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccagg	1140
50	gttggagctg	ctgtgacgcc	ccctcaggac	agcggggggc	gcgaggacat	tgctacacgt	1200
	gtcactctgcg	aacagtgtct	gcccgagctc	gggggaatgc	ggcctgttga	ggccagtggt	1260
	cgactcctcg	agcctctcca	cggactgacc	cgcaccagtg	tgacagtgag	ctgtctcagc	1320
	ccccacatga	actacacact	cacctgtggag	gcccgcaatg	gcgtctcagg	ctcggtaaac	1380
	agccgcagctg	tcogtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagccccc	gggtgcaggg	1440
55	ctggaggggc	gcagcaccac	ctcgccttgc	gtctccttga	gactcccccc	gcgcgcagcag	1500
	agcgagtggt	gggaagtaca	ggtcacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	ctgctacact	1560
	gtgcccgcga	ccgagggttt	ctcctgtacc	ctggcagcgc	tgcccccgaa	caccacactac	1620
	ctggtccagg	tgcagggttc	gacgcaggag	ggccaggggg	cggcgaccaa	gggtgcacaa	1680
	ttccagagct	gttccccgga	gggactctgg	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtggctc	gtcttctggg	gctggcaggga	gttggctctc	ttatccacgc	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgcagctc	cccggaggac	gtttactctc	ccaagtccaga	acaaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacagttga	ccccacacaa	tatgaggacc	cccaactgag	tggttgaag	1920

	ttcactaccc	agatccatcc	atcctgtgtc	actcggcaga	aggatgatcg	agcaggagag	1980
	tttggggagg	ttgacaagg	catgctgaag	acatcctcgg	ggaagaagga	ggtgcgggtg	2040
	gccatcaaga	cgctgaaagc	cggtacacac	gagaagcagc	gagtggaact	cctcgcgagc	2100
	gccggcatca	tggggcaagt	cagccaccac	aacatcatcc	gcctagaggg	cgctcatctcc	2160
5	aaatacaagc	ccatgatgat	catcactgag	tacatggaga	atggggccct	ggacaagtctc	2220
	cttcgggaga	aggatggcga	gttcaggctg	ctgcagctgc	tgggcatctc	gcggggccatc	2280
	gcagctggca	tgaagtacat	ggccaacatg	aactatgtgc	acgtgcgact	gtgtgcggcc	2340
	aaatccctcg	tcaacagcaa	cctggtctgc	aagggtgtctg	actttggcct	gtcccgcgtg	2400
	ctggaggagc	accocgaggc	caactacacc	accagtggcg	gcaagatccc	catcgctctg	2460
10	acgcggccgg	aggccatttc	ctacgggaag	ttcacctctg	ccaggagcgt	gtggagcttt	2520
	ggcatgtlca	tgtgggaggt	gatgacctat	ggcgagcgcc	cctactggga	gttgtccaac	2580
	caocgagtg	tgaagcccat	caatgatggc	ttcggctccc	ccacacccat	ggagctcccc	2640
	tcgcgcatct	accagctcat	gatgcagtgc	tggcagcagg	agcgtgcccc	ccgcccgaag	2700
15	ttcgctgaca	togtcagcat	cctggacaag	ctcattcgtg	ccctgacttc	cctcaagacc	2760
	ctggctgaat	ttgacccccc	cgtgtctatc	cggtccacca	gcacgagcgg	ctcggagggg	2820
	gtgcccctcc	gcacgggtgc	cgagtggctg	gagtcacatc	agatcgagca	gtatcacggg	2880
	cacttcattg	cgcccgctca	cactgccatc	gagaaggctg	tgcatgatgc	caacgcacac	2940
	atcaagagga	ttggggtgag	gctgcccggc	caccagaagc	gcactgccta	cagcctgctg	3000
20	ggactcaagg	accaggtgaa	cactgtgggg	atccccatct	ga		3042
	<210> 3						
	<211> 2953						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A3						
	<310> NM005233						
30	<400> 3						
	atggatgtgc	agctctccat	cctcctcctt	ctcagctgct	ctgtttctga	cagctctcggg	60
	gaactgatct	gcgcagcttc	caatgaagtc	aatctactgg	attcaaaaac	aattcaaggg	120
	gagctggggt	ggatctctta	ttccatcacat	gggtgggaag	agatcagctg	tgtggatgaa	180
35	cattacacac	cctacgaagc	ttaccagggt	tgcgaatgca	tggaaccacg	tcaaaaacat	240
	tggtctgagaa	caaaactgggt	ccccaggaaac	tcagctcaga	agattttatgt	ggagctcaag	300
	ttcacctctac	gagactgcga	tagcattcca	ttggttttag	gaacttgcaa	ggagcaattc	360
	aaactgtact	acatggagtc	tgatgatgat	catgggggtga	aatttgcaga	gcactcagtt	420
	acaaagattg	acacccattgc	agctgatgaa	agtttcactc	taactggatct	tgggggagct	480
40	attctgaagc	tcaacactga	gattagagaa	gtaggctcgt	aaacaagaa	gggattttat	540
	ttggcatttc	aagatgttgg	tgcttgtgtt	gcctttgggt	ctgtgagagt	atacttcaaa	600
	aagtgcctcc	ttacagtga	gaatctggct	atgtttccag	acacggttacc	catggactccc	660
	cagtcctctg	tggaggttag	agggctctgt	gtcaacaatt	ctaaggagga	agatctccca	720
	aggatgtact	gcagctacaga	aggcgaatgg	cttgtaccga	ttggcaagtgt	ttcctgcaat	780
45	gctggctatg	aagaaagagg	ttttatgtgc	caaagcttgtc	gaccagggtt	ctacaaggca	840
	ttggatggta	atatgaagtg	tgctaagtg	ccgcctcaca	gttctactca	ggaagatggt	900
	tcaatgaact	gcaggtgtga	gaataattac	ttccggggcag	acaaagacc	tcacatccat	960
	gcttgtacc	gaactccatc	ttcaccaga	aatgttatct	ctaataaaga	cagacactca	1020
	gttatctcgt	actggagttg	gcctctggac	acaggagggc	ggaagatctg	tacacttcaac	1080
50	atcatatctg	aaaaactgtgg	gtggaaata	aaacagtg	agccatcgag	cccaaatgtc	1140
	cgctctcctcc	ctcgacagtt	tggactcacc	aaacaccagc	tgacagtgcg	agacactctg	1200
	gcacatactc	actcacactt	tgagattgat	gcggttaagt	gggtgtcaga	gctgagctcc	1260
	ccaccgaagc	agtttctctg	ggctcagcatc	acaactaatc	aggctgctcc	atcacctgtc	1320
	ctgacgatca	agaaagatgc	gaactccaga	aatagcatct	ctttgtcctg	gcaggaacct	1380
55	gaacatctca	atgggatcat	attggactac	gaggttcaaat	actatgaaaa	cgaggaaacaa	1440
	gaacacagtt	ataccatctt	gagggcaaga	ggcacaatag	ttaccatcat	ttagctcaag	1500
	cctgacacta	tatacgtatt	ccaaatccga	gcccgaaacg	ccctgggata	tggaagcaga	1560
	agcgcgaagt	ttgagtttga	aactagtcca	gaactcttct	coactctctg	gtgagatgag	1620
	taagtgttga	tgatgcgcat	ttcagcggca	gtagcaatta	ttctctcac	tggtgtcatc	1680
60	catgtttctg	ttggggaggt	ctgtggctat	aagtcacaaa	atggggcaga	tgaaaaaaga	1740
	cttcattttg	gcaatgggca	tttaaaactt	ccaggtctca	ggacttatgt	tgacccacat	1800
	acatatgaag	accctaccca	agctgttcat	gagtttgcca	aggaattgga	tgccaccaac	1860

	atatccattg	ataaaagtgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggctcetta	1920
	aaacttccct	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctggggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcttata	gacttgaagg	agttgttacc	aaaagttaagc	cagttatggt	tgccacagaa	2100
5	tacatgggaga	atggtttccct	ggatagtttc	ctacgtataac	acgatgccca	gtttacttgtc	2160
	attccagcttg	tggggatgct	tcgaggagata	gcattctggca	tgaagtacct	gtcagacattg	2220
	ggctatggttg	accgagacgt	cgcctgctcgg	aaacatttga	tcaaacagtaa	cttggtgtgtg	2280
	aaggtttcttg	atttcggact	ttcgggtgtgc	cccgaggatg	accagataac	gtcttataca	2340
	acagagaggag	ggaagatccc	aatcagggtgg	acattccacg	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tttggggaggt	gagtctctat	2460
	ggagagagag	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaaagctgt	agatgaggggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgcccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggagctgc	2580
	tggcgagaaag	acaggaacaa	cagaccacaag	tttgagcaga	ttgttagtat	cttgggacaag	2640
	cttatccgga	attccggcgag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttcttg	accaaagcaa	tgtggatatac	tctaccttcc	gcacacagg	tgactggcctt	2760
	aatgggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttccacg	gcgtggagta	cagttcttgtt	2820
	gacacaaatg	caagaatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttgggtgtcac	ctgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcatataaa	gctctagaaa	cgcatacaaa	gaattggccca	2940
	gttcccgctgt	aaa					2953
20							
	<210>	4					
	<211>	2784					
	<212>	DNA					
25	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	ephrin A4					
	<310>	XM002578					
30							
	<400>	4					
	atgtagtaaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaaccaccag	60
	cgaaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggtccagag	gggtgtatatt	120
	gagatgtaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agttcttcgg	ggctcatggg	gactgtcaag	180
35	gagacgtttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgtttt	catcacagag	240
	aaccagtttgg	tcataaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggaacatt	300
	gggtgacagaa	tggtcgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggctcatt	aagcaaaaaag	360
	gggtttttacc	tggctttttca	ggatgtgggg	gcctgcacgt	ccctgggtatc	agtcctgtgtg	420
	ttctataaaa	agtgctccact	ccagctccgc	aatctggccc	atttctctga	caccatacaca	480
40	ggggctgata	gcttctccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaattgta	ctgtggggca	gatgggtgaat	ggctgggtacc	catgtggcaac	600
	tgccctatgta	acgctggggca	tgaggagcgg	agcggggaat	gccaaagcttg	caaaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaat	gccaccacca	cagctactctt	720
	gtctgggaag	gagccaccct	gtgcacctgt	gaaccgggct	ttttcagagc	tgacaacogat	780
45	gctgcctctta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgtccccc	tgaacttgat	ttcaaatgtgc	840
	acacagacat	ctgtggaact	ggaatggagt	agccctcaga	atcagggtag	ccgcacaggac	900
	atttctctata	atgttggtatg	caagaaatgt	ggagctgggt	accccagcaa	gtgcgagacc	960
	tgttggaagt	gggttccacta	caccccacag	cagaatggct	tgaagaccac	gaagtgtctcc	1020
	atcatctgacc	tcttagtcta	taccaattac	acotttgaat	cttggggtctg	gaattggagtg	1080
50	tcocaaatata	accctaaccc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgacacc	caactaaca	1140
	gccactcatat	ccatttgcctt	ggctcaggct	aaagaagtca	caagatacac	tgtgggactgc	1200
	gcttggctgtg	accagatgct	gcccaatggg	gtaactcctg	aatatgagat	caagtatatat	1260
	gagaagagatc	agaaatgagc	aagctatcgt	atagtctgga	cagctggccag	gaacacagat	1320
	atcaaaaggcc	cacttccctat	gctttccacc	gttttccacc	tgccagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttccagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccggatc	1440
	atttgagatg	gggctcaactc	ccagctcctt	ctcgggctgt	ttcggggcag	tgtgtgtgtg	1500
	gtggttaattc	tcatttgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagttaata	cagttaaaagc	1560
	aaacagagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaaggtg	taagaagccc	tcagagcccc	1620
	tttactgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaagaagaa	tgacgtatcc	1680
60	tgcatataaga	tgtaaaaaagt	tataggagtt	gggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaatgtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctgtgttat	1800
	acagacaaaac	agaggagaga	cttctctgagt	gaggccagca	tcattgggaca	gtttgacccat	1860

	ccgaacatca	ttcacttgga	aggcgtggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtagcatg	agaatgggtc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagatttaca	1980
	gtcattccagc	tgggtgggct	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcactgtga	tctggccgca	cggaaacatcc	tgttgaacag	caacttggctc	2100
5	tgcaaatgtg	ctgatttttg	catgtcccgga	gtgcttgagg	atgatcccgga	agcagcttac	2160
	accgccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgccatcgt	2220
	aaattccacat	cagcaagatga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaacg	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccctccc	aatggactgc	cccattgcgc	tcaccacagc	gatgctagac	2400
10	tgctggcgaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatccc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacactaac	2520
	actgctctgtg	tggatccaag	ctcccctgaa	ttctctcgtg	tggatcagt	gggcgattgg	2580
	ctccagccca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataccaca	2640
	ctagaggctg	tgggtgcagt	gaaccaggag	gaacctggcaa	gaattgtgat	gcacagcttc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgctc	caggccaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttccccg	ctga				2784
20	<210> 5						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
	atgggtttttc	aaactcggta	cccttcattg	attattttat	gtcatcatctg	gctgctccgc	60
30	tttgacacaca	caggggaggc	gcaggctgcg	aagggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	ggttgtagtg	gatttcctct	ccaccacaatg	gttgggaaga	aattagttggt	180
	tgggatgaat	actatacccc	gatacgaaca	taccagggtg	gccaaagtcat	ggagccccaac	240
	caaaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gattttttgta	300
	gaattgaaat	tcacccctgag	ggattgtaac	agtccttctg	gagtagctggg	aacttgcgaag	360
35	gaaacatttta	atttgaacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aaactctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaacca	aggtgcacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaaagt	taacactgag	gtgagagaga	ttggacotttt	gtccaaaag	540
	ggattctatc	tgtccttttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttggtttt	tgctaaagtgc	600
	tactacaaga	agtgctggctc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgaact	660
40	ggttcagaat	tttctctctt	agtcgaggtt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgccagagaaa	720
	gaagcggaaa	acgccccccg	gatgcactgc	agtcagaag	gagaattggtt	agtgccattt	780
	ggaataatgta	tctgcaaaag	aggctaccag	caaaaaggag	acactttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaaagtctc	ctctcaagat	cttcagtctc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaattgtgaag	atgggtattta	cagggtctcca	960
45	tctgcaccca	catagcttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cttctatttt	1020
	aacctacaacc	aaaccacagt	aagttttgaa	tggagtcctc	ctgcagacaa	tgggggaga	1080
	aacgattgtga	ccacagaaat	attgtgttaag	cggtgcagtt	gggagcaggg	cgaaatggtt	1140
	ccctgtgggga	gtaaacttgg	atacatgcc	cagcagatgc	gattgagga	taactatgtc	1200
	actgtcatggg	acctgtgacg	ccacgctaat	tataactttg	aagtgtgaagc	tgtaaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgac	ccagaggctc	tttgcgtgct	tcagtatcac	cactgtgtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtggag	tggagtaagt	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgctcag	1380
	ctttctcggc	aggaaaccaga	gcaccccaat	ggagtcataca	cagaatattg	aactcaagat	1440
	tacgagaaga	atcgaaggga	acggacacct	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttaccgc	1500
	tcctatataa	atctgaaacc	aggaaacagt	tatgttttcc	agattcgggc	tttctagctg	1560
55	ctgtggtttg	gaaattacag	tcccagacct	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaattgtttg	aagctacacg	tgtctccagt	gaacagaaatc	tgcttattat	catgtgtgtg	1680
	gttgctgttag	ctgggacatt	catbtttggt	tctatggtct	ttggcttcat	catgtgggga	1740
	aggcagatga	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	aatctatttt	1800
	aaatttccag	gcacccaaaac	ctacattgac	cttgaaacct	atgaggaccc	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tgcgcgaaga	gctagatgcc	tctgtattta	aaattgagcg	gtgatgtgtg	1920
	gcaggagaaat	tccgtgaagt	ctgcagtgcc	cgtttgaaac	ttccagggaa	aagagatgtt	1980
	gcagtagacca	taaaaccctc	gaaagttggt	tacacagaaa	aaacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatcatdggg	gcagtttgac	caccocaaatg	ttgtccattt	ggaggggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaataatg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcatct	agttagtagt	aatgctgaga	2220
5	ggaattgtct	cttgaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcaacg	ggaccttgca	2280
	gctcgcgaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgttaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagtttagag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctggttgaaa	aattccagta	2400
	agggtggacg	caccocgaagc	catccagtac	cggaaatcca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tatgctatgt	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	tggggacatg	2520
10	tcaaatacaag	atgttataaa	agcaatagaa	gaaggttata	gtttaccagc	accocatggac	2580
	tgccccagctg	gccttcacca	gctaattgtg	gatttbtggc	aaaaggagcg	tgctgaagg	2640
	ccaaaatttcc	aacagatagt	tggaaattcta	gacaaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaaactccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcaacta	ctttttgttc	agttggagaa	tggttacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataaatt	tcacggcagc	tggtctacaat	tcocctgaat	cagttagccag	atgactactt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcatc	aaaagaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
20	<210> 6						
	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	nbsncvwrh	mdnctdring	nmstctrst	tanmymsar	chbmdrtnc	tdstctrng	60
	hstbmntanny	xmtendhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmatv	washtmant	120
	hdbbrandnbk	arrgnbhankh	msanshahar	tnntanmycsm	bmrnarnvnd	tnhtmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrnmgga	tggcccccgc	cogggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgctcaagccc	ggggcgccgg	cgccacactg	cggtcccgcg	gogcgccggg	aaagtgaatt	300
35	gctggacacg	tgcacatcc	acggggactg	gggtggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
	ggaactccatc	aacgaggttg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	ogtcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	ggcgacgagc	tggttcccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgctc	tatgctgaga	tcaagttttac	ctcgogcgac	tgcaaacgca	tgctctgggt	540
	gctggggcacc	tgcaaggaga	cttcaacct	ctactacctg	gagtcggagc	gcgacctggg	600
	ggccacgacac	caagaagaac	agtttctcaa	aatcgacacc	attcgccgoc	acgagagctt	660
40	cacagctggcc	gaactctgtg	tgccggctct	caagctcaac	acggaggtgc	gcagttgtggg	720
	tcocctcagc	aagccggcct	tctacctggc	cttccaggac	ataggtgcct	ccgtggccat	780
	ctctctctctc	cgcatctact	ataaagaagt	ccctgccatg	gtgcgcaate	tggtctgcctt	840
	ctctggagggc	gtgacggggg	ccgactcgto	ctcactggtg	gaggtgaggg	gccagtggct	900
	cgggccactca	gagagacggg	acacacccaa	gatgtactgc	agccgggagg	gcgagtggct	960
45	ogtgcaccatc	ggcaaatcg	tgtgcagtcg	cggtacaag	gagccggcgg	atccgtgtgt	1020
	ggcctctggag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgctgccc	1080
	tcocccagcc	caactccgag	ctccagccgc	ccaaagctgc	actgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggaccgcc	cgctctcagc	ctcgccccgg	ccacctctcg	caccagtga	1200
	ctctgatctcc	agtgtagaag	ggacatcagt	gactctggag	tgggccctct	ccctggagcc	1260
50	aggttgccgcg	cttgacatca	ctcaaatgc	ogtgtgcgc	cgctgcctct	gggcaactga	1320
	ccgcttgggag	gcattgtggga	ggggcacccg	cttltgtgcc	cagcagacaa	gctctggtga	1380
	ggccagcctg	ctgggtggcca	acotgctggc	ccacatgaac	tactctctt	ggatcgaggc	1440
	cgtaaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcggg	gcgcgtgtgg	tcaaacatcac	1500
	cacgaacccag	ccagagccctg	ccaggtgggt	ggtgatccgt	ggcatcatcc	ccggggagag	1560
55	cagcgtctcgc	ctctctgtggc	aggagcccca	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagataga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaaggaga	gcagagctac	ttccacctcc	agccgctgac	1680
	caccagaccca	accgtctcccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccagag	1740
	ccgcaacctca	gcaggtctgtg	gcgccttcag	ccaggccatg	ttccacctcc	ccgggaaacc	1800
	ccggcccccg	tatgcacacca	ggacatttgt	ctggatctgc	ctcagcgtca	tcacgggctct	1860
60	ggtgtgtgctt	ctgctctcgc	tcatctgcac	gaagagggac	tgtgtgtaca	gcaaggcgtt	1920
	ccaggactcgc	gacgaggagga	agatgcacta	tcgaatggga	caggcacccc	cactctgtct	1980
	ctgctctctg	catcaccccc	cgggaagct	cccagagccc	cagttctatg	ctggacccca	2040

	cacctacagag	gagccaggcc	ggcgggcg	cagtttcaact	cgaggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctctgg	agactccggg	gaagtctgct	acgggaggct	2160
	gcgggtgccca	ggcgagcggg	atgtgtcccg	ggccatcaag	gccctcaaa	ccgggtacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcttgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgctcgagg	gtgtgtctac	ccgtggcgcc	ctggcaatga	tgttgactga	2340
	gtacatggag	aacggtctct	tggacacctt	cctgaggacc	cacagcgggc	agttccacct	2400
	catcgactgt	gtggcgatcg	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgt	ccgcagagcc	tgcccgcccg	caacgtctgt	gttcagaca	acttggtctg	2520
	agggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gaccggagtg	ctcgctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttccgcac	2640
	cttctctctg	gccagcgacg	tgtggagctt	cgcgctggct	atgtggggagg	tgctggccta	2700
	tgggggcggg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tgaggagggg	2760
	gtaccgcctg	ccgcacacca	tgggctgccc	ccacgcctcg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gacccggcgc	agcggtctcg	cttctccacg	atgtcagtg	tctctgactg	2880
15	gctcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	cacgccacca	gtcagcaggt	gcccccctcc	2940
	tgctctctgt	cggaagctgt	ttgacctccg	agggggcagc	ggtggcgggtg	ggggcctcac	3000
	cggtggggac	tggtgtgact	ccatccgcct	ggggcggtag	cgagaccact	tcgctcgagg	3060
	cggaatactc	tctctgggca	tgggtgctacg	catgaacgcc	caggagcgtc	gcgcctcggg	3120
	catcacctcc	atggggcacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgccgggcga	3180
20	gctgaccagc	accacggggc	ccgcgcggca	cctctga			3217
	<210> 7						
	<211> 1497						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<308> U83508						
30	<300>						
	<302> angiopoietin 2						
	<310> U83508						
	<400> 7						
35	atgacaghttt	tccttttctt	tgcttttctc	gctgcacatc	tgactcacat	agggtgcagc	60
	aatcagcgcc	gaagtccaga	aaacagtggt	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tggtgcctaca	ctttctattc	tcacagaacac	gatggccaact	gtcgtggagag	tacgcagacag	180
	cagtaacaaca	caaaagctct	gcagagagat	gctccacacg	ctggaccggga	ttctctctcc	240
40	cagaaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaaattata	ctcagtggtc	gcaaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaaa	catgaagtgc	gagatggccc	agatacacga	gaatgcagtt	360
	cagaaacaca	oggtaccatc	gctggagata	ggaaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	acagaccaga	agctgcagaca	tggtgagacc	caggtagctaa	atcaaaacttc	tcgaacttgag	480
	atcacagtgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaattgaa	tcttgaaagt	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaaggga	agagtgggac	accttaaaag	aagagaaaag	gaaccttcaa	660
	ggcttggtta	ctcgtaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accacaacca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactgggag	tgatggacac	agtcacacac	780
	cttgtcaatc	tttgactaaa	agaaggtgtt	ttactaaagg	tggaaaaaag	agggaagag	840
50	aaacatttta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctggtt	ttaataaaag	acttcaactc	900
	actatttata	tttaataaat	gccagaacc	aaaaagggtg	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	ggggagggttt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tggaagggaat	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccggtg	aatattggct	ggggaaatag	1080
	tttatttttg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctatcc	acagtatgac	agattccaca	taggaataga	aagcaaaaac	1200
	tatatggttgt	atttaaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	acagagcagc	actgtcttta	1260
	cacggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaatgtgcc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtggtttgat	gcttgtggcc	cctccaatg	aaatgggaatg	1380
	tctatatact	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	ggggccagtt	actccttaag	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga	tttttga	1497

<210> 8
 <211> 3417
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <310> XM001924

<300>
 <302> Tiel

<400> 8
 atgtgtctggc ggggtgcccc tttttgtctc cccatcctct tctttggctc tcatgtgggc 60
 gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggtcca cggaccoccc gcctctcttc 120
 ctgactctgc tgtotgggga ggcggggggc gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
 ctgctgctgt agaaggacga cgttatcgtg cgcacccgcg cggggccacc cctgcgctgt 240
 ggcgcgaagg gttcgaccca ggtcacgttt cgcgggttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
 ggcgtctctt cctgcgctgg cgttgcctgg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtggac 360
 aacagccctg aacgccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaagggtgac 420
 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
 aacggatcct actcttcacac cctggactgg catgaagccc aggatggggc gttcctgctg 540
 cagctccocaa atgttgagccc accatcgagc ggcatctaca gtgccactta cctggaagcc 600
 agcccccctg gcagcgcctt ctttcggctc atcgtcgggg gtttgggggc tgggcgctgg 660
 gggccaggct gtaccaagga gtgcccaggc tgcctacatg gagggtgtctg ccacgacctt 720
 gacggcgaaat gtgtatgccc ccctggcttc actggcaccc gctgtgaaca ggctgcaga 780
 gaggggcgctt ttgggcagag ctgcccaggag cagtgcccag gcatatcagg ctgcccgggc 840
 ctacccctct gctccacaga cccctatggc tgctcttgtg gatctggctg gagaggaagc 900
 cagtgcgaag aagcttgtgc ccctggctcat tttggggctg attgcgaact ccagtgccag 960
 tgtcagaatg tgggcacttg tgacgggttc agtggttgtg tctgcccctc tgggtgggcat 1020
 gggatgtcac gtgagaagtc agaccggatc cccocagatcc tcaacatgga ctcaagaactg 1080
 gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcaggagg ccctctcccc 1140
 gtgcggggga gcataagact acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtt caccagagcc 1200
 attgtggagc cacagaagac cacagctgag ttgcaggtgc cccgcttggt ccttgcggag 1260
 agtgggttct gggagtgccc tgtgtccaca tctgcggccc aagacagccg gcgcttcaag 1320
 gtccaatgtg aagtgccccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcttgac caagcagagc 1380
 cgccaagctg tggtctcccc gctggtctcg tttctgggg atggacccat ctccactgtc 1440
 cgctcgactc accgccccca ggacagtacc atggactggc cgaccattgt ggtgggaccc 1500
 agtgagaaac tgaccttaat gaacctgagg ccaaagacag gatcacgtct tctgtggcag 1560
 ctgagccgcg caggggaagg agggagagggg gcttgggggc cctccacctc gacgaccaca 1620
 gactgtctct agaccttgtt ctgccccttg gtgcggggc cactggtggg aggcactgac 1680
 cggctgcgag tgcctgtgtc ctgccccttg gtgcggggc cactggtggg cgacggttct 1740
 ctgctgcgcc tgtgggaagg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcatcccc 1800
 caggcccgca ctgcctcctg gacgggactc acgcttgcca cccactacca ctggatgtg 1860
 cagctctacc actgcacact cctggggccc gctctgcgcc cctgcacagt gctctggccc 1920
 ccaggtggag ctccagcccc ccgacacctc cagccccagg cctctcaga ctccagagat 1980
 cagctgacat ggaagcacccc ggaggtctct cctggggccaa tatccaagta cgttgtggag 2040
 gtgcaggtgt ctgggggtgc aggaagacca ctgtggatag acgtggagc gcctgaggag 2100
 acaagacca tcatcctgtg cctcaacgccc agcacgcgct acctcttcog catcgggccc 2160
 agcatctcag ggcctgggga ctggagcaac acagtagaag agtccacctt gggcacaagg 2220
 ctgcaggctg agggcccagc ccaagagagc cggggcagtg aagagagccc gggatcagag 2280
 ctgatctctg cgglggtggg ctccgtgtct gccacctgcc taccacctct gggctgacct 2340
 ttaacctctg tgttcactgc cagaagctgc ctgcactcga cctgcacact caactacagc 2400
 tcaggctcgg gcgaggagac catctcagc ttacagctcag ggaacctgga acttaccogg 2460
 cggccaaaac gtcagcccca gccctgagc gcccagtgcc ttagagtgag tagatcaacc 2520
 tttgagagac tcatcgggga ggggaacttc ggccagggtca cctggggcat gatcaagaag 2580
 gacgggtcga agatgaagcc agccatcaaa atgctgaaag tctatgctct gaaaatgac 2640
 catcgtctac ttgcgggaga actggaagt tctgtcaaat ttggggcatc cccaacatc 2700
 atcaacgtac tggggcgctg ttggggcgctg ggttacttgt tctcagagac tgcacagact 2760
 ccctacggga acctgtgaga tttctgcggc aaaaagccgg tctcagagac gcgacctgct 2820
 tttgtcggag agcatgggac agcctctacc cttagctccc cgtcagctgt cgctttcgcc 2880
 agtgaatcgg ccaatggcat gcagtacct agtgaagaag agtctatcca caggagcctt 2940
 gtgcgccgga atgtgctggt cggagagaac ctgacctcca agatgtcaga ctccggcctt 3000

	tctcggggag	aggaggttta	tgtgaagaag	acgatggggc	gtctccctgt	gcgctggatg	3060
	gccatttgat	ccttgaaacta	cagtgtctat	accaccaaga	gtgatgtctg	gtcctttgga	3120
	gtccctcttt	gggagatagt	gagccttgga	ggtacaccct	actgtggcat	gacctgtgcc	3180
	gagctctatg	aaaagctgcc	ccagggtcac	cgcatggagc	agcctcgaaa	ctgtgacgat	3240
5	gaagctgtacg	agctgatcgc	tcagtgtctg	cgggaccgtc	ccatgagcg	accccccttt	3300
	gcccaagctg	cgctcacagt	aggccgcatg	ctggaagcca	ggaagcccta	tgctgaacct	3360
	tcgctgtttg	agaacttcac	ttacgcgggc	attgatgcc	cagctgagga	ggcctga	3417
10	<210> 9						
	<211> 3375						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> TEK						
	<310> L06139						
	<400> 9						
20	atggaactctt	tagccagctt	agttctctgt	ggagtcagct	tgctcccttc	tggaactgtg	60
	gaaggtgcc	tggacttgat	cttgatcaat	tcctacctc	ttgtatctga	tgctgaacaa	120
	ctctctcaact	gcattgcctc	tggtgtggcg	ccccatgagc	ccatccacct	aggaagggag	180
	tttgaagcct	taatgaacca	gcaccaggat	ccgctggag	ttactcaaga	tgtgaccaga	240
	gaatgggcta	aaaaagtgtt	ttggaagaga	gaaaaggcta	gtaagatcaa	tggtgcttat	300
25	ttctgtgaag	ggcgagttcg	aggagaggca	atcaggatc	gaaccatgaa	gatcgctcaa	360
	caagcttctc	tctaccagc	tactttaact	atgactgtgg	acaagggaga	taaccgtaac	420
	atatcttcta	aaaaggtatt	gattaaagaa	gaagatgcag	tgatttacaa	aaatggttcc	480
	ttcatccatt	cagtgccccg	gcattgaagta	cctgatattc	tagaagtaca	cctgcctcat	540
	gctcagcccc	aggatgctgg	agtgtactcg	gccagtgata	taggaggaaa	cctcttcacc	600
30	tgccgcttca	ccagctcgat	agtccggaga	tgtgaagccc	agaagtgagg	acctgaatgc	660
	aacctctctc	gtactctgtg	tatgaacaat	ggtgtctgcc	atgaagatac	tggagaatgc	720
	attcgccctc	ctgggtttat	gggaaggacg	tgtgagaagg	cttgtgaact	gcacacgttt	780
	ggcgaacttt	gtaaagaaag	gtgcagtgga	caagagggat	gcaagcttta	gtcgttctgt	840
	ctccctgcacc	ccatgtgggtg	ttcctgtgcc	acaggctgga	agggtctgca	gtgcaatgaa	900
35	gcattgccacc	ctggtttttta	cgggccagat	tgttaagctta	ggtgcagctg	caacaatggg	960
	gagatgtgtg	atcgcttcca	aggatgtctc	tgctctccag	gatggcaggg	gctccagtgt	1020
	gagagagaag	gcataccgag	gatgaaccca	aagatagtgg	atttgccaga	tcatatagaa	1080
	gtaaacagtg	gtaaatttaa	tcctcatttc	aaagctctctg	ctgtggccgt	acctcaattc	1140
	gaagaaatga	ctctggtgaa	gcgggatggg	acagtgctcc	atccaaaaga	ctttaacctc	1200
40	acggatcaat	tctcagtagc	catattccac	atccaccgga	tctctccccc	tgactcagga	1260
	gtttgggtct	gcagttgtgaa	ccacagtggc	gggatgtgtg	aaaagccctt	caacattctt	1320
	gttcaaggtc	ttccaaagcc	cctgaatgcc	ccaaaogtga	ttgacactgg	actaactctt	1380
	cgtctcatca	acatcacgtc	tgagccttac	tttggggatg	gaccaactca	atccaagaag	1440
	gtcttataca	aaacccgttaa	tcactatgag	gcttggcaac	atattcaagt	gacaaatgag	1500
45	atttgttacac	tcaactcttt	ggaacctcgg	acagaatatg	aactctgtgt	gcaactgtgc	1560
	cgctgtggag	agggtgggga	aggcactcct	ggacctgtga	gactgtctac	acacagttct	1620
	ctcgactccc	ctcctccaag	aggtctaaat	ctcctgccta	aaagtccagc	cactctaaat	1680
	ttgactctgc	aaaccaattt	tccaagctcg	gaagatgaat	tttatgttga	agctggagaga	1740
	aggtctgtgc	aaaaaatgct	tcagcagaat	attaaagttc	caggcgaactt	gactctgggtg	1800
50	ctacttaaca	acttaccatc	cagggaagca	tcagtggtcc	gtatgtagagt	caacacaaag	1860
	gccccagggg	aatggagtga	agatctcaat	gcttggaccc	ttagtgcatt	ttctctctct	1920
	caaccagaaa	acatcaaatg	ttccaacatt	acacactcct	ccgctgtcag	ttcttggaac	1980
	atatttgatg	gctattctat	ttcttctatt	actatccgtt	acaaggttca	aggaagaagt	2040
	gaagaccagc	acgtttatgt	gaagataaag	aatgcaccca	tcattcaagta	gcaaatgagc	2100
55	ggcctagagc	ctgaaacagc	ataccagggtg	gacatttttg	cagagaacaa	catagggctc	2160
	agcaacccag	cctttttcca	tgaactgggtg	acccctccag	aatctcaagc	acacagggag	2220
	ctcggagggg	ggaagatgct	gcttatagcc	atccttggct	ctgctggaat	gacctgctgt	2280
	actgtgtgtg	tgccctttct	gatcatattg	caattgaaga	gggcaaatgt	gcgaagagga	2340
	atggcccaag	ccttcgaaaa	cgtgagggaa	gaaccagctg	tgacgttcaa	ctcagggctc	2400
60	ctggccctcaa	acaggaaggt	caaaaacac	ccagatccta	caatttatcc	agtgtgtgac	2460
	tgggaatgaca	tcaaatttca	agatgtgatt	ggggagggca	attttggcca	agttctctaa	2520
	gcgcgcatca	agaaggatgg	gttaccgatg	gatgctgcca	tcaaaagaat	gaaagaatat	2580

	gacctccaaag	atgatcacag	ggactttgca	ggagaactcg	aagttctttg	taaacttgga	2640
	caccatccaa	acatcatcaa	tctcttagga	gcattgtgaac	atcgaggcta	cttgtacctg	2700
	gccattgagc	acgcgcccc	tggaaacctt	ctggacttcc	ttcgcaagag	ccgtgtgctg	2760
	gagacggacc	cagcatttgc	cattgccaat	agcaccgcgt	ccaccagcag	ctccagcagc	2820
5	ctccttcact	tcgctgcgca	cgtggcccg	ggcattggact	acttgagcca	aaaacagtgt	2880
	atccacaggc	attcggctgc	cagaaaacatt	ttagtgtggt	aaaactatgt	ggcaaaaata	2940
	cgagattttg	gattgtcccg	aggccaagag	gtgtactgtg	aaagacaaat	gggaaggctc	3000
	cactgctgcg	tgatggccat	cgagtcaact	aattacagtg	tgatcacaa	caacagtgtg	3060
	gtatgtgctc	atgggtgtgt	actatgggag	attgttagct	taggaggcac	accctactgc	3120
10	gggatgactt	gtgcagaaat	ctacgagaag	ctgccccagg	gctacagact	ggagaagccc	3180
	ctgaactgtg	atgatgaggt	gtatgatcta	atgagacaat	gctggcgagg	gaagccttat	3240
	gagaggccat	catttgcaca	gatattggtg	tccttaaac	gaatgttaga	ggagcgaaag	3300
	acctactgtg	ataccacgct	ttatgagaag	ttacttatg	caggaattga	ctgtctctgc	3360
15	gaagaagcgg	cctag					3375
	<210>	10					
	<211>	2409					
	<212>	DNA					
20	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<300>						
25	<302>	beta5 integrin					
	<310>	X53002					
	<400>	10					
	ncbsncwrra	tgccgcgggc	cccgccgcgc	ctgtacgcct	gcctcctggg	gctctgcgcg	60
30	ctcctgcccc	ggctgcagag	tctcaacata	tgccactagt	gaagtgcacc	ctcattgtgaa	120
	gaatgtctgc	taatccaccc	aaaatgtgcc	tggtgtctca	aagaggactg	ctggagcccca	180
	cggtccatca	cctctcgggt	tgatctgagg	gcacaaacct	tcacaaaatg	ctgtggagggt	240
	gagatagaga	gcccagccag	cagcttccat	gtcctgagga	gcctgccctc	cagcagcaag	300
	ggttccggcg	ctgcaggctg	ggacgtcatt	cagatgacac	cacaggagat	tgccgtgaac	360
35	ctcccgccgt	gtgacaagac	caccttccag	ctacagggtc	gcaggttggg	ggactatcc	420
	gtggaccttg	actacatgat	ggacctctcc	ctgtccatga	aggatgactt	ggacaatatc	480
	cggaagctgc	gcacaaaact	cgccggaggag	atgaggaaag	tcaccagcaa	cttcgggttg	540
	ggattttggg	cttttgttga	taaggacatc	tctcctttct	ctacacagcg	accggagttc	600
	cagacccaat	cgtgcattgg	ttacaagttg	tttccaaatt	gggtccccct	cttctgggtg	660
40	cgccatcttc	tgccctctac	agacagagtg	gacagcttca	atgaggaaag	toggaggtgc	720
	aggggtctcc	ggaaacgaga	tgccctctgag	ggggcgcttg	atgcagtact	ccaggccagcc	780
	gtctgcgaag	agaagatttg	ctggcgaaag	gatgcactgc	atttgctggt	gttcacacaa	840
	gatgatgtgc	cccacatcgc	atttgatgga	aaatgtggag	gcctggtgca	gccacacgat	900
	ggccagtgcc	actgcagcga	ggccaaacgag	tacacagcat	ccaaacagat	ggactatcca	960
45	tcctctgctc	tgcttgagga	gaatattggca	gagaaacaac	tcacacctat	ctttgaggtg	1020
	acaaaaaac	attatatgct	gtacaaagaat	tttacagccc	tgaaactctg	aacaaagggtg	1080
	gagattttag	atggagactc	caaaaaattt	attcaactga	ttattaatgt	atacaaatgt	1140
	atctcggctc	agctggagtt	gtcagctctg	gatcagcctg	aggatcttaa	tctctctttt	1200
	actgtcactc	gcacagatgg	ggatctctat	cctgtctcga	ggaagtgtga	gggtctggaag	1260
50	atttgggacat	ggccatcttt	tgaagtatca	ttggaggccc	gaagctgtcc	cagcagacac	1320
	accgagcatg	tgatttgccct	gcggccgggtg	ggatctcggg	acagcctgag	gggtgggggtc	1380
	acctacaact	tgctgtgcgc	ctgcagcgtg	gggctggaa	ccacagcgcg	agggtgcaac	1440
	gggagcggga	cctatgtctg	cggtcgtgtg	gagtgacacc	ccggctacat	gggcaccagg	1500
	tgccagtttg	aggaattggga	gaaccagagc	gtgtaccaga	accgtgtccg	gagggcagag	1560
55	ggccaagccac	tgtagcagcg	gcgtggggac	tgacagtgc	accagtgtct	ctgtctcgag	1620
	agccagtttg	acaagatcta	tgggcttttc	tgtgagtgcg	acaaactctc	ctgtgcacag	1680
	aacaaggagg	tcctctctgc	aggccatggc	gagtgctact	gcggggaatg	caagtgcatt	1740
	cgaggttaca	tcggggacaa	ctgtaactgc	tcagcagaca	accgtgtccg	caggtgcaag	1800
	gatggccaga	tcggcagcga	gcgtggggac	tgctctctgt	ggcagtgcca	atgcacggag	1860
60	ccggggggcct	tttgggagat	gttgagaag	tgccccacct	ccggggatgc	atgcagcacc	1920
	aagagagatt	gcgtcgagtg	cctgctctgc	cactctggga	aacctgacaa	ccagacctgc	1980
	cacagcctat	gcagggatga	ggtgatcaca	tggtgggaca	ccatcgtgaa	agatgacag	2040

	gaggctgtgc	tatgtttcta	caaaaccgcc	aaggactcgc	tcattgatgt	caacctatgtg	2100
	gagctcccca	gtgggaagtc	caacctgacc	gtctccaggg	agccagagtg	tggaacaacac	2160
	cccaacgccca	tgaccatctc	cctggctgtg	gtccgttagca	tctcctctgt	tgggcttgcaa	2220
5	ctcctcggtca	tctggaaagct	gcttgtcaac	atccacgacc	ggaggaggatt	tgcaaaagttc	2280
	cagagcgagc	ggctcgagtc	cgcgtatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaagacctc	2340
	atctccacgc	acactgtgga	cttcacccttc	aacaagttca	acaaatccta	caatggcactc	2400
	gtggactga						2409
10	<210> 11						
	<211> 2367						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> beta3 integrin						
	<310> NM000212						
	<400> 11						
20	atgcgcgcgc	ggccgcggcg	ccggcccgctc	tggggcagctg	tgcctggcgt	ggggggcgctg	60
	gcggcgcttg	gcgtaggagg	gcccaacatc	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgcacg	120
	cagtgctctg	ctgtgacgcc	catgtgtgccc	tggtgtctctg	atgtgggccc	gcctctggcg	180
	tcacctcgct	tgagacctgaa	ggagaaatctg	ctgaaggata	actgtgcgcc	agaatccatc	240
	gagttccacg	tgactgaggc	ccgagtagta	gaggacagcg	ccctcagcga	caagggctctc	300
25	gggagacagct	ccagggtcac	tcaagtcagt	cccacaggga	ttgcaactcc	gctccggcca	360
	gatgattcga	acgaattttct	catccaagtg	ggcgaggtgg	aggattacc	tgtggacatc	420
	tactacttga	tggacctgtc	ttaactccatg	aaggatgata	tgtggagcat	ccgaaacctg	480
	ggatccaaag	tggccaccca	gatgcgaaag	ctcacagata	acctggagtg	tggcttgggg	540
	gcatttgtgtg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
	aacccctgct	atgatattgaa	gacccacctc	ttgcccattg	ttggctacaa	acacgtgtcg	660
30	acgtcaactg	accaggtgac	ccgcttcaat	gaggaaatga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
	aaccgagatg	cccagagagg	tggctttgat	ggccatcatg	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
	aagattggct	ggaggaatga	tgtcatccac	ttgctggtgt	ttaccactga	tgccaagact	840
	catatagcat	tggaaggaag	gctggcaggc	attgtgcagc	ctaattgacg	gcagttgtcat	900
35	gttggtagtg	acaatcatta	ctctgcctcc	actaacatgg	attatccctc	tttgggggtg	960
	atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aatttgtatc	ttgcaagtac	tgaaaaatga	1020
	gtcaactctc	atcagaacta	tagtgagctc	atcccaggga	ccacagttgt	gggtctgtcc	1080
	atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	tggtgtgctt	atgggaaatg	ccgttctaaa	1140
	gtagagctgc	aagtgctgta	cctccctgaa	tctgtgtctc	tatccttcaa	tgccacctga	1200
40	ctcaacaactg	agggtcatccc	tggcctcaag	ttgtttatgg	ctaagaattg	tggaagacag	1260
	gtgagcttca	gcattgaggg	caaggtgcga	gggtgtcccc	agggaagaag	gaagtccttt	1320
	accataaagc	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatgtccc	aggtcacctg	tgattgtgac	1380
	tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcacaacaatg	caatgggacc	1440
	tttgagtggt	gggtatgcgg	ttgtgggcoo	ggctgggtgc	gatccagatt	tgagttgtcat	1500
45	gaggaggact	atcgcccttc	ccagcaggag	gaatgcagcc	cccgggaggg	taagcccgctc	1560
	tgcagccagc	ggggcgagtg	cctctgttgt	caatgtgtct	gccacacagc	tgactttggc	1620
	aagatccagg	ccgaagtact	cgagtgtgac	gacttctcct	tgctgcgcta	caagggggagc	1680
	atgtgctcag	gccatgtgcca	gtgcagctgt	gggggactgc	tgtgtgactc	cgactcgacc	1740
50	ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	ttgggtgtgct	1800
	tgacagcgcc	ggcgcaagtg	tgaattggct	agctgtgtct	gfatccctaa	ggggctctcat	1860
	ggggacacct	gtgagaagtg	ccccacctgc	ccagatgoc	gcacotttca	baaagaagatt	1920
	gtggagtgta	agaagtgtga	ccggggagccc	tacatgacgc	aaaataacctg	caaccggttac	1980
	tgcgctgata	agattgagtc	agttgaagaag	cttaaggaca	ctgggacagc	tgacgtgaat	2040
	tgtaacctata	agaattgagga	tgtactgtgtc	gtcagatctc	agtaactata	agattctcagt	2100
55	ggaaagtcga	tctcgttatgt	ggagtgaagag	ccagagtgtc	ccaaggggctc	tgacatccct	2160
	gtggtctcgc	tctcagtgat	ggggggccatt	ctcgtcatgt	gccttgcgcg	cctgtcctac	2220
	tggaacctcc	tcatacccat	ccacgaccga	aaagtaattcg	ctaaatttga	gggaagaacg	2280
	gccagagcaa	aatggggacac	agggcaacaac	ccactgtata	aagaggccac	gtctactcttc	2340
	accaatatca	cgtaaccggg	cactttaa				2367

<211> 3147
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5	<300> <302> alpha v intergrin <310> NM0022210	
	<400> 12	
10	atggccttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccgctccc gccgctccc gctctctctc 60 tcgggactcc tgctacctct gtgcgcggcc ttcaacctag acgtggacag tccctgcgag 120 tactctggcc cgaggggaag ttactctggc ttccgcgtgg atttctctgt gccacgcggc 180 tcttcccgga tgtttctctc cgtgggagct cccaagacaa acaccaccca gcttggggatt 240 gtggaaaggg ggcaggtcct caaatgtgac tgggtcttcta cccgcgggtg ccagccaatt 300 gaatttggat caacaggcaa tagagattat gccagggatg atccattgga atttaagtc 360 catcagttggt ttggagcctc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420 ttgtaccatt ggagaactga gatgaacacg gacgcgagac ctgttggaa cgtcttctct 480 caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540 ggacagggat ttgtcaagg aggatccagc attgatatta cttaaagctga cagagtactt 600 cttgggtggtc ctgtgagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660 atcgtaacta aatacgaacc caatgtttac agcatcaagt ataatacca attagcaact 720 cggaactgcac aagctatctt tgatgacacg tatttggggtt attctgtggc tgtcggagat 780 ttcaatgggt atggcataga tgactttggt tcaggaggtc caagagcagc aaggactttg 840 ggaattggtt atatttatga tgggaagaac atgtctctct tatataattt tactggcgag 900 cagatggctg catatttcgg attttggagc acctctcttc atggtcactg acattaatgg agatgattat 960 cgagatgtgt tttttggagc acctctcttc atggtcactg agactctcag gagacttcca gacgacaaa 1080 gagggtggggc aggtctcagt gtctctacag gtctctacag agagcttcca tagctctctt gggagatctg 1140 ctgaattggat ttgagctctt tgcaagggtt ggcagtgcca tagctctctt gggagatctg 1140 gaccagatgat gtttccaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200 ggaatttgtt atactctcaa tggaaagatca acaggcttga acgcagtcct attcctaaatc 1260 cttgaaggcc agtgggtgct tcgaagcatg ccaccaagct cctgctatct aatgaagaaga 1320 gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggttagat 1380 cgagctatct tatacagggc cagacccagtt atcactgtaa atgctggctt tgaagtgtac 1440 cctagcatct taaatcaaga caataaaaacc tgcctcactg ctggaacagc tctcaaaagt 1500 tctctgtttta atgttaggtt ctgctttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560 cttaatttcc aggtggaaat tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620 gcaactgttt tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680 ggactgtttc agtgtgagga attgatagcg tatctgctgg atgatattga atttagagac 1740 aaactcactc caattactat ttttatggaa atctggttgg attatagaaa agctcgtgat 1800 40 caaacaggct tgcaacccat tcttaaacag ttacgcctg ctaacattat tcgacaggct 1860 cacattctac ttgaactgtg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagcttga agtcttctga 1920 gatagtgtac aaaagaagat ctatatggg gatgacaacc ctgtgacatt gatgtttaa 1980 gctcagaatt agagagaagg tgcctacgaa gctgagctca tctgttccat tccactcgag 2040 gctgatttca tcggggttgc tggaaacaat gaagccttag caaagacttt ctgtgcaatt 2100 45 aagacagaaa acccaactcg ccaggttgta tgtgaccttg gaacccaat gaaggcttga 2160 actcaactcg tagctggctg tctgttccag gtgcaccagc agtcagagat ggaactctct 2220 gtgaaatttg acttacaact ccaaaagctc aatctatttg acaaaagtag cccagttgta 2280 tctcacaagg ttgattctgt tgttttagct gcaagttaga taagaggagt ctcgagctct 2340 gatcatatct tcttccgat tccaactgtg gacgttaga agaaccctga gactgaagaa 2400 50 gatgttgggc cagtttctga gcaactctat cagtggtcct atgatattga actcaactct 2460 agcaacggaa tgctccatct tggaccaatg actgtgacat atcaataata catatattga 2520 atcctctatt atgatatgga tggaccaatg actgtgacat atcaataata catatattga 2580 ttgagaatta agatctctac ttgtcaaaac actgtgaaag atgacacggt tgcggggcaca 2640 gggtgagccc accatctcat cactaaagcg ctgagttgct aagattgtct gccagtttgg gagattagac 2700 55 actttggggt gtggagttgc ctgagttgct aagattgtct gccagtttgg gagattagac 2760 agaggaagaa gtgcaactct gtacgttaaag tcat tactgt ccat tactgt tgcactaaat 2820 aaagaaaata agaactctcc aattgaggat agcgcctat cctgtgctgt tgtgggttga tgtcatagag 2880 ttctctata agaactctcc aattgaggat agcgcctat cctgtgctgt tgtgggttga tgtcatagag 2940 gtcactctggg gcaactcaagc actggctgtt ttggattttg taatgtacag gatgggcttt 3000 60 gttctacgac gatgttggc tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120 aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147	

<210> 13
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 <310> AF000177
 <400> 13
 atgaaactata tgcctggcac cgcagcctc atcaggagaca ttgacaaaa gcactttggt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgaggagattt ttgtggctgag aggagaaaat gtggctctac taggagaaat agacttggaa 240
 aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccatttgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccagctt ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 ggtctttcca ttctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402
 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375
 <400> 14
 atggcccgaa gaccccgcaa cagcatatat agcagtgcg aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaacgctca cttggggaaa 120
 acaagggtga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtgaaac gaatggaaca 180
 gatgactgga aagttattgc caattatctc cogaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc ctggaccaca agaagaagt 300
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatcc ggtccgaaac gtgtgtctgt tattggcaag 360
 cacttaaaagg ggagaattgg aaacaatagt agggagaggt ggcatatacca cttgaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttattacca ggcacacaag 480
 agactgggga acagatggggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatcgct cgggaaggtcg aacaggaaag ttatctgcag 600
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagctattg 660
 atgggttttg ctcaggctcc gccacagct caactccctg ccaactggcca gccactggt 720
 aacaacgatc attcttatta ccacatttct gaagcacaac atgtctccag tcattgtcca 780
 taacctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagcatt 840
 cagagacactc ataatgatga agaccctgag aagaaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctctcaatgt caaccagaaa tgagctaaaa ggacagcagg tgcaccacac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gccacagcac accattgcg accacaccag acctcatgga 1020
 gacagtgcac ctgtttctctg ttggggagaa caccactcca ctccatctct gccagcgga 1080
 cctggctccc tacttggaaga aagcgctctg ccagcaaggc gcatgatctc ccaccagggc 1140
 accattctgg ataatgttaa gaacctctta gaatttgtag aaacactcca attatagat 1200
 tctttcttaa accattccag taacctgaa aactcagact tggaaatgoc ttcttcaact 1260
 tccaccccc tcatttggtca caaatgtgact gttacaacac catttcaatg agaccagact 1320
 gtgaaaaactc aaaaaggaaaa tactgttttt tacacattc aaacatgcac ttgcagctca 1380
 gaaagctctc caagaactcc accttcagca acctctcatc tctgagaaga tctgcagagt 1440
 tacggtcccc tggaattgctc tgaattctgga ttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1500
 gtgatcaaac agaaatccaa acaaggagtg gaattctcaa agtctccaaa aactgttacc 1560
 cctctactga accactggga aggggacagt ctgaataccc taatggcaac agcatcagaa 1620
 cctgtgcgag atgcaccgaa tatctttaca agctccggtt taatggcaac agcatcagaa 1680
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggctccct ggcgagcccc 1740
 ttgcagcctt gtgacagtac ctgggaacct gcatcctgag gaaagatgga ggagcagagt 1800
 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctggctcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgtgtgt cggcgccggc acgcgcgggc ccggcgccgc cctggctccc 60
ctccctgcctc gagaagggca gggctcttca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatgcgcgtc gagtataaaa gccgggttttc ggggctttat ctaactgcgt gtagtaattc 180
cagcgcgagag cagagggagc gagcggggcg ccggctaggg tgaagagcc gggcgagcag 240
agctgcgcgtc cggcgctcct gggaaaggag atccggagcc aatagggggc ttgcctctcg 300
20 gccacgccct cccgcgtgac cccacggcag cggtccgcga cccttgcgcg atccacgaaa 360
ctttgcccct agcagcgggc gggcactttg cactggaaact tacaacccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacggggg aggcattttc gcccatcttg ggacacttcc ccgcccgtgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgtct agacgcctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctggggccc tctcttgggt ctgtgtgtgca gtctggccgc tgtgtgatgc 60
cacaccgtct tcttggacag ttcaaatccc aagtcccgga atgaggacta caccatacat 120
gtggcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca cctcttgcca 180
40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagcccgcat ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc gccccagtcg caagcattgc 300
cgggagaagc tgtctgagaa gtccacggcg ttacacacct tcacctggg caaggagttc 360
aaagaaggag acagctacta ctacatctcc aaaccatccc accagcatga agaccgtgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtccctcagg coactgtoaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc ggggtctaca tagcatcgtg 540
cacagtgctg cccacgcct ctcccaactt gccctggactg tgtgtgctct tccactttcg 600
ctgtctgcaa ccccgta 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgccgc cgcagcgccc gctgctcccg ctgtgtgtcc tgtgtgtacc gctgcgcgcg 60
cgccctctcg cgcgcgcgca ggacgcggcc cgcgcccaact cggaccgcta cgccgtctac 120
tggaaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcga gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc gcacatattg gggcgcgcgt 240
60 cgcgcgcgca agcgcgatga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcg 300
tcctgcgacc accgcgcagc cggcttcaag cgctgggagt gcaacgggcc cgcggcgccc 360
gggggggcgc tcaagtcttc ggagaagttc cagctcttca cgcctctctc cctgggcttc 420

```

gagttccggc cggcccaaga gtattactac atctctgcc aagctcccaa tgctgtggac 480
cgccctcgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgaaca acgagacct gtacgaggct 540
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cggcgsgctg ccgctctctc 600
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

```

5

```

<210> 18
<211> 717
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

10

```

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001787

```

15

```

<400> 18
atggcgggcg ctcgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aacgggcatg cgtgttactg gaacagctcc 120
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtg acgtgaaaga ctatctggat 180
atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc sgggcccgga 240
ggcgggcgag agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acgctaccg cacctgcaac 300
ccagcccgag gcttcaagcg ctgggagctg aacgggcccc acgccccgca cagccccatc 360
aagtctctcg agaagttcca gcgctacagc gcctctctct tgggctaaga gttccacgcc 420
ggccacagagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
atgaagtgct tcgtctgctg cgctccacac tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
ctccccagtg tcacatgggg ccccaatatg aagatcaacg tgcctggaaga ctttgaggga 600
gagaaacctc aggtgcacaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
cacctgcccc tggcggtggg catcgccctt ttctcatga cgttcttggc ctctctag 717

```

30

```

<210> 19
<211> 606
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

35

```

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001784

```

40

```

<400> 19
atgcggctgc tgccctgct ggggactgtc ctctggggcg cgttctctgg ctccccctctg 60
cgccgggggt ccagcctcgc ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc caggttgctt 120
cgaggagacg ccgtgttgga gctggggctc aacgattacc tagacattgt ctgccccacc 180
tacgaaggcg caggggcccc tgaggggccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
ccaggttatg agtctctgca ggagaggggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc ctctccctc 360
ggctcttgagt tcttacctgt agagacttac tactacatct cgttgcccac tcacagagat 420
tctgggcagc gcttgaggct ccaggtgtct gtctgctgca aggagaggaa gtctgagta 480
gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg sggggacact 540
ccagcccctc tctgtctctt gctattactg ctgctctgta ttctctgct ctgcgaalt 600
ctgtga 606

```

50

```

<210> 20
<211> 687
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

55

```

<300>
<302> ephrin-A5
<310> NM001962

```

60

	ggagagagac	cctattggga	tatgtccaac	caagatgtca	tcaatgccat	cgagcaggac	2520
	taccggctgc	cccccccoac	ggactgtcca	gctgctctac	accagctcat	gctggactgt	2580
	tggcagaagg	accgggaacag	cgggcccccgg	tttgccggaga	ttgtcaaacac	cctagataag	2640
	atgatccggg	accgggcaag	tctcaagact	gtggcaacca	tcaccgcgct	gcctctccag	2700
5	ccctctgctgc	accgctccat	ccccgacttc	acggccttta	ccaccgtgga	tgactggctc	2760
	agcgccatca	aaatgggtcca	gtacagggac	agcttctctca	ctctcggctt	caactccctc	2820
	cagctggtca	cccagatgac	atcagaagac	ctctctgagaa	taggcatcac	cttggcaggc	2880
	catcagaaga	agatctcgaa	cagcattcat	tctatgaggg	tccagataag	tcagtcacca	2940
	acggcaatgg	catga					2955
10							
	<210>	22					
	<211>	3168					
	<212>	DNA					
15	<213>	Homo sapiens					
	<400>	22					
	atggctctgc	ggaggctggg	ggccggcgctg	ctgctgctgc	cgtgctcgc	cgccgtggaa	60
20	gaaacgctaa	tggactccac	tacagcgact	gctgagctgg	gctggatggt	gcattctcca	120
	tcagggtggg	aagaggtgag	tggtctacgat	gagaaacatga	acacgatcgc	caactgaccag	180
	gtgtgcaacg	tggttgagtc	aagccagaac	aactggctac	ggaccaagtt	tatccggcgc	240
	cgtggcgccc	accgctacca	cgtggagatc	aagtttttcgg	tgctgactgc	cagcagcatc	300
	cccagcgtgc	ctggctcctc	caaggagacc	ttcaacctct	attactatga	ggctgacttt	360
	gactcggcca	ccaagacctt	ccccaaactgg	atggagaatc	catgggtgaa	gggtgatacc	420
25	atttgccgcg	acgagagctt	ctcccagggt	gacctgggtg	cgcgcgtcat	gaaaataaac	480
	acogaggtgc	ggagcttcgg	acctgtgttc	cgcacggctc	tctacctggc	cttccaggag	540
	tatggcggtc	gcattgctcc	catcgccgtc	cgtgtcttct	acgcgaagtg	cccccgctac	600
	atccacagtg	gcgccattct	ccaggaaacc	ctgtcggggg	ctgagagcac	atcgctggtg	660
	gctgcggcgg	cagcctgcac	cgccaatgcg	gaagagggtg	atgtacctat	caagctctac	720
30	gttaacgggg	acggcgagtg	gctggtgccc	atcgggcgct	gcattgtgaa	agcagggttc	780
	gaggccggtg	agaaatggac	cgtctgcga	ggttgtccat	ctgggaactt	caaggccaac	840
	caaggggatg	agccctgtac	ccactgtccc	atcaacagcc	ggaccacttc	tgaaggggcg	900
	accaactgtg	tcttcgcgaa	tggtctactac	agagcagacc	tggaccacct	ggacatgcc	960
	tgccaacagt	tcccctccgc	gcccaggctc	gtgatttcca	gtgtcaatga	gacctccctc	1020
35	atgtcggaac	ggaccctccc	cgcgcactcc	ggaggccgag	aggacctcgt	ctacaacatc	1080
	atctgcaaga	gcctgtggctc	gggcgggggt	gcttgcaacc	gctgcggggg	caatgtacag	1140
	tacgcacacc	cgcagctagg	cctgaccgag	ccacgcaatt	acatcagtga	cctcgtggcc	1200
	cacacccagt	acaccttcga	gatccaggct	gtgaacggcg	ttactgacca	gagccctctc	1260
	tcgctcagtg	tcgctctctg	gaacatcaac	accaaccagg	cagctcacc	ggcagtgccc	1320
40	atcatgcata	agggtgagcg	caacctggac	agcattatcc	tgctcgtggc	ccagcagacg	1380
	cagcccaatt	gcgtgtatct	ggacttatgag	ctgcagtaact	atgagaaagg	gctcagtgag	1440
	tacaacgcca	cagccataaa	aagccccacc	aacacggtga	ccgtgcaggg	cctcaaaagg	1500
	ggcgccatct	atgtcttcca	ggctggggca	cgcaccgtgg	caggctacgg	gcgctcacag	1560
	ggcaacagtg	acttccagac	catgacagaa	gcgagtaacc	agacaaagat	ccaggagaa	1620
45	ttgcacatca	tcatcggtgc	ctcggccgct	ggcctggctg	tctctatgac	tgtgggtgtc	1680
	atccgcatcg	tgtgttaacg	acggggggtt	gagcgtgctg	actcggagta	acaggacaag	1740
	ctgcacacat	acacacagtg	ccacatgacc	ccaggcatga	agatctacat	cgatcctctc	1800
	acctcagagg	accccaacga	ggcagtgccg	gagtttggca	aggaaattga	catctcctct	1860
50	gtcaaaatgt	agcaggtgat	cggagcaggg	gagtttggcg	aggctctcga	tggccacctg	1920
	aagctgcggc	gcaagagaga	gatctttgtg	gcatcaaga	cgcctgaacc	gctgtacacg	1980
	gagaagcagc	cgccgggaact	cctgagcgaa	gcctccatca	tggggccagtt	cgaccatccc	2040
	aagctctatc	accttgaggg	tgtcgtgaac	aagagcacac	ctgtgatgat	catcacagag	2100
	ttcatggaga	atggctccct	ggaactcctt	ctcgggcana	acgatgggca	gttccacagt	2160
	atccagctgg	tggcgatgct	tcgggggcatc	gcagctggca	tgaagtacct	ggcagacatg	2220
55	aactatgttc	accgtgaact	ggctgccgcg	aaactctctg	tcaacacgaa	ctcgggtctg	2280
	aaggtgtcgg	actttgggct	ctcacgcttt	ctagaggagc	atcctcagca	ccccactcac	2340
	accagtgccc	tggcgcgaaa	gatccccatc	cgtcggacag	ccccgggaag	catccagtat	2400
	cgggaagtgc	ctcctgcagg	tgatgtgtgg	agctacggca	ttgtcatatg	ggagggtgat	2460
	tccatgtggg	agcggcccta	ctgggacatg	accaaccagg	atgtaatcac	tgccattgag	2520
60	caggactact	ggctgcaccc	gcccattggac	tgccccagcg	ctgcacacca	actcatcgtg	2580
	gactgttggc	agaaggaccg	caaccacggc	cccaagtctg	gccaaattgt	caacacgcta	2640
	gacaagatga	tcgcgaatcc	caacagcctc	aaagccatgg	cgccctctct	ctctggcatc	2700

	aacctgcccgc	tgctgggacgc	cacgatcccc	gactacacca	gctttaaacac	ggctggacgag	2760
	tggttgagg	ccatcaagat	ggggcagtag	aaggagagct	tcgccaatgc	cggtctcacc	2820
	tcctttgagc	tgtgtgtcca	gatgatgatg	gaggacattc	tcgggtgtgg	ggctcaatttg	2880
	gctgggcccc	agaaaaaaat	cctgaacagt	atccagggtga	tcggggcgca	gatgaaccag	2940
5	atctcagctc	tgaggaggcca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcacat	caaacagcg	aaaaaaaag	3060
	ggatagggaa	aaaagaaaaa	agatcctggg	aggggggcgg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttcgc	ggggataaa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgccg	gcccgcgcgcg	tcggccgcgcg	cggggcttct	gccgctgtctc	60
	cctccgctgc	tgctcgtgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgcg	gctgcggggc	gctggaagag	120
	acccctcagg	acacaaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tcacagaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	gttaatgtgc	ggagtcgaag	ccagaacaac	tggtctcgca	cggggttcat	ctggcgccgg	300
	gatgtgcagc	gggtcttcagt	ggagctcaag	ttcaactgtc	gtgactgcaa	cagactcccc	360
	aaacatcccc	gctcctgcga	ggagaccttc	aaactcttct	actacgagcg	tcgacgggat	420
	gtggcctcag	ctctctcccc	cttctggatg	gagaaacctc	acgtgaaagt	ggaccaccatt	480
25	gcaccgagtg	agagctttct	gcccgtggat	gcccgcgcgtg	tcacacacaa	ggctgcgcagc	540
	tttgggccac	tttccaaaggc	tggtctctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgctctcatg	600
	tcgctcatct	cogtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcac	ccaccacgac	aggcttcgca	660
	ctctctcccc	agacccctcac	tgggcgggag	ccacacctgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcatcctca	agccogtggg	ggtgtcgtgt	ccactcaagc	tcactgcaa	cgcgatgggg	780
30	gagtgtagtg	tgctgtgggg	tgctgtcacc	tgtgccacgc	gccatgagcc	agctgccaaag	840
	gagtcaccag	ggcgcacctg	tcacctgggg	agctacaagg	cgaagcagcg	agaggggccc	900
	tgctctccat	gcctcccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgcgcagct	ctgcacctgc	960
	cacaataact	ttcacctgct	agaactcgga	tcctcggaac	gtgcctgtac	caacgttgcca	1020
	ttccaccccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagcccccgg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gagggggctc	agcctgtctc	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	gggacgtgtg	gctgtccgga	gcccgggtgc	caacacagcc	atctgtctgg	ccgaagaagct	1260
	tacacctttg	aggtcgaggg	ggtcaacggg	gtctcgggca	agagacctct	cgccgcctctg	1320
40	tatgcggcgc	tgaattcac	cacaaaocag	gctgcctggg	ctgaactgtc	cacactaocg	1380
	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctabctcctg	cacccccaga	cgggccccaac	1440
	ggagctatcc	tggaactaca	gatgaagtac	tttgagaaga	ggcagggcat	cgctctccaca	1500
	gtgcacagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacggggctc	cgactctgacg	ccgctatgtg	1560
	gtccaggtcc	gtcccccagc	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tcgcaggttt	1620
45	gagacacaaa	gtcagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagagctc	tgccctcatc	1680
	gtgggctcgc	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtgggtggctg	tcgtgtgtcat	cgcttatctgc	1740
	tgctctcagga	agcagcgaca	cggtctctgat	tcggagtgata	cggagaagct	gcagcagtagc	1800
	attgtcctctg	gaatgaaggt	ttatattgac	cttcttatcat	acgaggacc	taatgaggtc	1860
	gtctgggagtg	ttgcacaagg	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	gggtgatgcta	1920
50	gctggggagtg	tcggggagtg	gtgcctgtgt	cgactgaaac	agcctggcgc	ccgagagagtg	1980
	ttttgtgccca	ttaagagctg	gaagggtggc	tacaccgaga	ggcagcgggc	ggacttctca	2040
	agcagagcct	ccatcatggg	tcagtttgat	caccccaata	taatccggct	cgagggcgctg	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcttc	actgagttca	tggaataact	cgccctggac	2160
	tcctctctctc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggtcatcc	agctgtgtgg	catgtgtcgg	2220
	ggcatctgtc	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	tgctgcacgc	gcacctggctc	2280
55	ctctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaa	ctctcagact	tgccctctcc	2340
	cgctctctgg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctcacaca	gttccctggg	cggaagatgc	2400
	cccatccgct	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcaactt	tgctagttagt	2460
	gtctggagtg	acggtaattg	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagtc	acctactagg	2520
	gacatgagca	accagagtg	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	gcaccagctc	gcaccagctc	atgcctggat	gctgggtgcg	ggaccgggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gatgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccc	cgctcagctc	ggcatgtcac	agccctcctc	ggaccgcaag	2760

gtccagatt	acacaacatt	cacgacagtt	ggtgattggc	tggatgccat	caagatgggg	2820
cggtacaagg	agagcttcgt	cagtgccggg	tttgacattt	ggccacagtg	ggccacagtg	2880
acggcagaag	acctgctccg	tattggggct	accctggccg	gcoaccagaa	gaagatcctg	2940
agcagtatcc	aggacatcgc	gctgcagatg	aaccagacgc	tgccctgtgca	ggtctga	2997

5

<210> 24
 <211> 2964
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<400> 24						
atggagctcc	gggtgtgctg	ctgctgggct	tcgttggccg	cagcttttga	agagacctgt	60
ctgaacacaa	aattggaac	tgtctgatctg	aagtgggtga	cattccctca	ggtggacggg	120
ctgattggagg	aactgagcgg	cttggatgag	gacgagcaca	gcgtgcccac	ctacgagtg	180
tgtgaagtgc	agcgtgcccc	gggcccaggcc	cactggcttc	gcacaggttg	ggtcccacgg	240
cggggcccgc	ccacgtgtga	cgccacgctg	cgcttcacca	tgctcgagtg	cctgtccctg	300
ctctgggctg	gggctccctg	caaggagac	ctcaccgtct	ctctactatga	gagcagtgcc	360
gacacggcca	cgccctccac	gccagcctgg	atggagaacc	ctctacatcaa	ggtggacagg	420
tgggccgcgg	agcatctcac	cggaaagcgc	cctggggccg	agggccacgg	gaaggtgaa	480
gtcaagacgc	tgogtctggg	acogctcagc	aaggctggct	ctctacctgg	cttcaggagc	540
cagggtgcct	gcattgcccct	gctatccctg	cacctcttct	acaaaaagtg	cgccacagctg	600
actgtgaacc	tgaactcgatt	ccggagagct	gtgcctcggg	agctggttgt	ggccctggcc	660
ggtagctgcg	tggtggatgc	cgccccgcgc	cctggcccca	gccccagctg	ctactgcccgt	720
gaggaatggc	agtgggccga	acagccggct	acgggctgca	gctgtgtctc	ggggttcgag	780
gcagctgagc	ggaaacccaa	gtgcccagcc	tgctgccagg	gcacctca	ggccctgtca	840
ggagaagggt	cctgccagcc	atgccagcc	aatagccact	ctaaccacat	tggaatctgc	900
gtctgccagt	gcgcgttcgg	ggaactccgg	gcacgcacag	accccggggg	tgacacctgc	960
accacccctc	cttcggctcc	gcggagcgtg	gtttcccgcc	ctacccctga	ctccctgcac	1020
ctggaattgga	gtgccccctc	ggagtctggg	ggccgagagg	acctcacctc	cgccctccgc	1080
tgccggagtg	gcgcacccgg	aggctccctg	gcgccttcgc	ggggagacac	gaacttttgac	1140
cccggccccc	gggacctggg	ggagccctgg	gtggtgggtc	gagggctaac	ctcgggacctc	1200
acctatcact	ttgaggtcac	tgcattgaa	ggggtatcct	ccttagccac	ggggcccgct	1260
ccatttgagc	ctgtcaatgt	caccactgac	cgagagggtac	ctcctgcagt	gtctgacatc	1320
cggggtacgc	ggctctcacc	cagcagcttg	agcctggcct	gggctgttcc	ccgggcaccc	1380
agtgggcgct	ggctggacta	cgaggtcaaa	taacctgaga	aggggccgca	gggtcccagc	1440
agcgcgggt	ctctgaagac	gtcagaaaa	cgggcagagc	tgccggggct	gaagcgggga	1500
gccagctcac	tggttgaggt	acggggccgc	cttgaggccg	gctacgggca	cttcggccag	1560
gaacatcaca	ccagacacca	actggtagag	agcgagggtc	ggccggggcc	cttcgggagc	1620
attgcgggca	cggcagctgt	gggttggtgc	ctgttccctg	tggtcatctg	ggctgcagct	1680
ctgtgctcca	gaagcagag	caatgggaga	gaagcagaat	attcgacaca	acagggacac	1740
tatctccatc	gacatggtac	taaggtctac	atcgaccctc	tcacttatga	agaccctaat	1800
gaagctgtga	gggaatttgc	aaaagagatc	gatgtctcct	acgtcagctc	tgaagaggtg	1860
attggtgcag	gtgagtttgg	cgaggtgtgc	cgggggcgcc	tcaggggccc	aggggaagaa	1920
gagagctgtg	tggaactcaa	gacctctgaa	ggtggctaca	cgagcgccga	cgggcgtag	1980
ttcttgagcg	aggcctccat	catggggcag	ttcgagccac	ccaatatcat	ccgcctggag	2040
ggcgtgtgtc	ccaacagcat	gcccgtcatg	attctcacag	agttctatga	gaacggcgcc	2100
ctggactctc	tcctgggctc	aaacgacgga	cagttcacag	ctcatccagt	gtggggctgc	2160
tcggggggca	tcgctccggg	catggcgatg	cttgccgaga	tgagctacgt	ccacggagac	2220
ctggctgtgc	gcaacatcct	agtcaacagc	aacctctgtc	gcgaagtgtc	ctacttttgc	2280
ctttcccgat	tccttgaggga	gaactctctc	gatcccaact	acacagagctc	cctggggagg	2340
aagattccca	tcogattggac	tgcccggagg	gcaattgctc	tcoggaaatc	caacttcggc	2400
agtgatgcct	ggaggttacg	gatttgatgt	tgggagggtg	tgctatttgg	ggagaggccg	2460
tactctggaca	tgagcaatca	ggacgtgac	aatgccattg	tgccatctgt	cgggctgccc	2520
ccgcgccccc	actgtcccac	ctccctccac	cagctcatgc	tggaactgtg	gcagaaagac	2580
cggaatcgag	ggcccgcttc	cccccagggt	gtcacgcgcc	tggaacagat	ctctcggagc	2640
ccgcggcagc	tcaaaaatct	ggcccggggg	aatggcgggg	cctcacacct	ctctctggac	2700
cagcgccagc	gcactactct	agcttttggc	ctctgtgggg	agtgccttcg	ggccatcaaa	2760
atggggaagat	acgaagcccg	tttccgagcc	gctggctctg	gtcccttcga	ctggttcagc	2820
cagatctctg	gtgacagctc	gctccgaatc	ggaggtcatt	ccagaaagaa	ccagaaagaa	2880
atcttggcca	gtgtccagca	catgaagctc	caggccaaagc	cggggggaca	gggtgggaca	2940
ggaagaccgg	ccccgagta	ctga				2964

60

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> ephrin-B1
 10 <310> NM004429

 <400> 25
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggc cgtgtgggcg 60
 ctgtgcgggc tggccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 15 aaccccaagt tctcagtgag gaagggtctg gtgatctatc cgaaaatttg agacaacgtg 180
 gacatcatct gcccccagcg agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300
 tgaataggc cagaggcagga aatacgtttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
 tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 20 agcctggagg ggtctgaaaa cggggagggc ggtgtgtgccc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggccctctg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 25 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 ttgcggcctg tgcgtgcggc ttgcgtcatc ttccctgtca tcatcatctt cctgacggtc 780
 ctactactga agctacgcaa ggcgcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggtgcgccct 840
 tcgctcagta ccttcggccag tcccaagggg ggcatgggca cagcgggcac cgagcccacg 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gcccccacta tgagaaggtg 960
 agtggggact acgggcaacc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccg gagcccgccg 1020
 30 aacatctact acaaggtctg a 1041

 <210> 26
 <211> 1002
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 40 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgtttttgat ggtttttatgc 60
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctgcgaactcc 120
 aaattttctac ctggacaagg actggtacta taaccacaga tagggagacaa attgabatatt 180
 45 atttggccca aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aaattattata agtttatatg 240
 gttgtataaa accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaaatccoc tctctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaga tatcaaatc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctggggct tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac ataaatggg 420
 tcttttggag gcttgataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 50 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaggttct gctggatcaa ccaggataaa agatcccaaca 540
 agacgtccag aactagaagc tggtagcaaat ggaagaagtt cgacaacaga tccctttgta 600
 aaacccaatt caggttctag cacagacggc aacagcggcg gacattctgg gaacaaatc 660
 ctgcggttcg aatggccctt atttgcaggg attgtctcag gatgcatcat tctctatgct 720
 atcatcatca cgcttggtgt cctcttgctg aagtacogga ggagacacag gaagcactgc 780
 55 cgcagcaca cgacacgcct gtcgctcagc acactgggca caccacagcg cagcgccaac 840
 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggaactgcgga cagcgtcttc 900
 tgcctcaact acgagaaggt cagcggcgac tacgggcaac cgtgtgacat cgtccaggag 960
 atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

5	atggggggccc gttttcggggg aggttccaag ctctgcggccc ctgtacccctg ctctccacttt agccctaatc tcggatggga atgaaggtgc gtgtctga gagaacctgc cccccctccc ggcctggcag agtcgccacc gggtgggatgc ggggctgcag cctgtgtata tga	cccattctgg tgggtgtctgg cagaggggtgg ggggccggccc taggggtgtgc gtccatggccc ctctggggcca cccggggagg ctctccggat ggcccatgga caggtgacc gcgatgctgc gggctggcag ctggctcctgc gacctcgggg atccccctt tcgtgcaggg tgggcccccc	gccgggggggc gctcagcctg ttatgtgctg tcctggccct tcagggcggg agacctggat cgagttccgc cctggagagc gggacaaagt aagagaccga caccagcaat agtggtcggg tgccatgtgt ctccttcggg ggctgagcct ctgccccac tgggcccccc	gtgcgagtcg gagcctgtct taccctcaga cactcctctc tcaggtgagc ctccgcttca tcgcaccacg ctgcaggggg ccccaggagg ggggcagccc gcaacctccc gcagcagggg tgccaggagc aggggagggt ggggagctag tatgagaagg cagagccctc	gggcccctgct actgggaact tcgggggaacg ctaattatga caccocctgc ccatcaagtt attactacat gtgtgtgctt ggctgtgtcc ggctggcgct ggggctgtga ggctggcgct ggcggggcaa ctctgggcct ggatagctct tgagtgtgta caaacatcta	gctgctgggg ggcgaataag ctgagacctg gttctacaag cccaacctc cattgcaca aaccagaggc ccgaacctc gctctggag agggccctgc gctcttgcg ggccttcagg ggggggtgga gcggggtggc ctatgggcat ctacaaggta	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1023
---	---	---	--	--	--	---	---

<210> 28

<211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

35	atgcgcggcgc gtgcgtccgc gcgcgggaacc gacgcacagg gtggcccgag ttcgcgtgcg agctacctgc ctgcgcggcg ctgggtgcct gccactcagg cgggccttga gcgagggagg ggcgctgcgc aggacgcgtg gaagaccacat gcgcagcacc tgtccccgcg ctgcggccct gtggagacag gcctgcggcc gcgcagtgc gcgcagcagc gaggaacacg ggcacaacg gccaaagctc cgcagcagct ctggccaagt ttttatgtca	ctccccgcgt tggccacggt cggcggtctt cgcccccgcc tgctgcagag tgagcggggc ccacacacgt tggggcagca ccagctgcgc cccgggcccc accatagcgt gcggggggac ctgagccgga gaccagtgta ctttggaggg acgcggggcc tgtacgcgca ccttctactc cttctctggg agcgtactgt accctgggt gtctctgtgc accocctgcg ctgtgggggc aalcgcgctt cgctgcaggg cagggggtgg tcctgcactg cggagaccac	ccgagccgtg cgtgcggcgc ccgcgcgctc cgccccctcc gtgtgcgag ccgcgggggg gacgcacgca cgtgctgggt ctaccacagg gaggagggct tgccagcoga gcggagccgc ccgtggtttc tgcgctctct cccatccaca gaccaagcac cagctctctg ttccaggccc gcaaatgcgg gctcctcaag ccgggagaa cctggtgcag ctgctgcgcg cctcaggaa gtgacgtg ctgtgtccg gcgcagagc gtgtacgtg aacaggtct	cgctccctgc ctggggcccc gtggcccagt ttccgcagag ccgcggcgca cccccggagg caccctgcgt tgccggccgc agtggaaccc ggggctcccc agtctgcgt gttgggcagg tgtgtgggtg ggcacgcgc tcgcggccac ttcctctact aggcccagcc tggatgccc ccctgtttc acgcactgcg cccaggggct ctgtgggggc accacagcag cccatggcct tcatctccct tcggggagct cgcttgggtg tgaggagatc caggtcttc gaagagtgct	ctacccggag gctgggtcag cgtgcctcgt gaaggagctg ggcctgtcgt cactcaccac cagcgtgcgc gctctttgtg gggactgcag atccccctgc tgcccgaag gctcctgggc cacctgcacg accgcgcgaa atcgttgggc ggcacgcgt caggagagcag tcggaggctc cagggtgcac tcgggaaccac tgcggtcaac cccagaggag cccctggcag ctggggctcc ggggaagcat cgcttgggtg tgaggagatc caggtcttc gaagagtgct	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740
----	---	---	---	---	---	---

	atggactctt	aaggggacgg	caatggaggga	gcaaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagtg	aaaaagaataa	gaaggaaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcgaatggtt	120
	gcgtattcaa	atttggcttga	caagttgtat	atgggtgggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcacgaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagatga	tatcaatgat	300
	acagggttt	tcattgaatct	ggaggagaagc	atgaccaggt	attgcttatta	ttacagtgta	360
	attgggtctg	gggtgctgggt	tgctgcttac	attcaggttt	catttttgggt	cctggcagct	420
	gaaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaaacag	ttttttcatg	ctataatgct	acaggagata	480
	ggctgggttg	atgt-gcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gaacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagatataat	aaggaattgg	tgacaaaaatt	ggatgttct	ttcagttctt	ggcacaattt	600
	ttactcgggt	ttatagtagg	atttacacgt	gggtgggaagc	taacctctgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggaact	gtcagctgct	gtctggggcaa	agatactatc	ttcatttact	720
	gataaaagaac	ttcttagcgt	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	ctgggcagca	780
15	attagaagct	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctctcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaaccacott	960
	gtctctctcag	gggaataattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaatbggg	1020
	gcttttaggt	ttggcacagct	attctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	ttctcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgcacagta	ttcgaagagt	1140
20	ggggcacaaa	cagataatat	taaggggaaat	ttggaattca	gaaattgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagtttaa	gatcttgaag	ggctcgaacc	tgaagggtga	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tggttggaaa	cagtggtctgt	gggaagagca	caacagttca	gctgattgac	1320
	aggctcttat	accccacaga	ggggatggct	agtggttgatg	gacaggatga	taggagcata	1380
	aatgttaaggt	ttctacggga	aatcattgggt	gtggtgagtc	aggaaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacagctg	ctgaacaacat	tcgctatggc	cgtagaaaatg	taccactgga	tcagatttga	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatagac	tttatcatga	aactgctcca	taaaattgac	1560
	acccttggtt	gagagagagg	ggcccagttg	agtggtgggg	agaagcaggt	atagtcgact	1620
	gcacgtcccc	tggttcgcaa	ccccaaagatc	ctctctgctg	atgaggccac	gtcagctgtt	1680
	gacacacagaa	gcgaagcagt	ggttcagggt	aggtctggata	aggccagaaa	aggtcggagc	1740
30	accatttgag	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcatttggga	gaaaggaaat	catgatgaac	ctagaaaga	gaaagcgaat	1860
	tactctcaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatcgact	1920
	gatgaattca	aaagtgaagt	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaatcaagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagcccc	agacagaaag	2040
35	cttagtaca	aagaggtctc	ggatgaaagt	ataacctcag	tttctttttg	gaggattatg	2100
	aagctcaaat	taactgaatg	gccttatttt	gttggttggtg	tattttgtgc	catttataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaagaa	ttataggggt	tttcaacaga	2220
	attgatgac	ctgaacaaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttcactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaaata	ttctctttat	tacatttttc	cttcagggtt	ttacatttgg	cnaactgtga	2340
40	gagatccctca	ccaagcggtc	cogatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggtttg	atgacctaaa	aaacaccact	ggagcattgt	ctaccagggt	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggtttc	aggctctgtg	ttaattacca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	cagggaataat	tatatctctt	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttgcaaatgt	taccocatca	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaatc	gtgtctgtga	2640
45	caagcagctc	aagataagaa	agaactagaa	gggtgctggga	agatcgctca	tgaagcaata	2700
	gaaaactttc	gaacggttgt	ttctttgact	caggagcaga	ctgtgtgaaca	tatgatgtct	2760
	cagagtttgc	aggttaccata	cagaaactct	ttgaggaaag	acacacattt	tggaattaca	2820
	ttttctctca	cccaggccaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttcog	tttggagccg	2880
	tactttgttg	cacataaacct	catgagcttt	gaggatgttc	gtttagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtcttttgggt	ccatggccgtg	ggggcagaatc	agttcatttg	ctctagacta	tgccaagcgg	3000
	aaaatattcag	cagcccacatc	catcatgatc	attgaaaaaa	cccttttgat	tgacagctac	3060
	agcaccggaag	gcctcaatgcc	gaacacattg	gaaggaaaatg	tcacatttga	agattgttga	3120
	ttcaactatt	ccacccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggttgcg	3180
	aaggggcaga	cgctggctct	gggtgggcagc	agtggtctgtg	gaaagcagac	agtgtgtcag	3240
55	ctctcggagc	gggtctacga	cccttgggca	gggaagatgc	tcgtctgatg	caaagaaaata	3300
	aagcagctca	atgttcaagt	gctccgagca	cacctgggca	tgctgtccca	gagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattag	tgagaacatt	gcctatggag	acaaacagcc	gggtgtgtca	3420
	cagggaagaa	ttgttgaggcg	agcaaaaggag	gcacaacatg	atgccttcac	cgagctactg	3480
	cttaataaat	atagcactaa	agtgaggagac	aaaggaaactc	agctctctcg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctgc	tgcccttggt	agacagcctg	atatttttga	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatag	agaaagttaa	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtagattgtc	caccgctgtg	ccaccatcca	gaattgcagac	3720

ttaatatgttg tggttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcacatca gcagctgtgtg 3780
gcacagaaa gcacatcattt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgcagatga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

15 <400> 31
atgggtcacc gcgcgtgtgt gcgcgtgtgt ctgtgtgtctt acacctgtgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcacatg gtgtgaagacc aacggggatt gcctgtgtga agagtgtgtc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgata gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctc 180
gagctgggtg agaaaagctg taccacttca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcacccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggttagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gcgcgtgtgt caactattcc cgaagcgtt acctcgaatg catttctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgctca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggt ctccaatggt 540
tccacaaca acgacacctt caacttctgt aaatgtgtga acaccacca atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgcg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgtaa gagactttcc tcatgtactg ccgaggcccc 720
atgaataaat gtcttgtagc caccggcact caccgaaccga aaacccaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caacgcctcc aatgtgccaa catgccacc tgggtgaagc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctct ctgtactaaa agtggctgtg accaccaga cctgctgtgc 900
30 cagtaacgca gtggggctgc tctcagacct ggccctgccc atctcagctt caccatcacc 960
ctgtcaaatg ctgcacagct gtggggagcc actctctctt ggacctaaac ctgtaatcct 1020
cctctctgcc tggctggatc ccgggggacc cctttgccct tccctcgctt cccagcccta 1080
cagactgtgt gtgtgacatc aggcagtggt gcgcacctct ctgggcctga gttttcccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtgt tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaagcg 1200
35 cgtggggcaa tgggagagct ctgttatta ttaatttgtt tgcctgtgtt gtgtttgtgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta taactacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> Bak
<310> U16811

50 <400> 32
atggctctgg ggcaaggccc aggtctctcc aggcaggagt gcggagagcc tgcctgtccc 60
ctgtctctgt aggaagcagt agccacaggac acagaggaag ttttccgag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgcgca cccagagatg 180
gtccacttat ctctgcaccc tagcagcacc atggggcagg tgggacgtca ctgcgcatc 240
atcggggagc acatcaaccg acgctatgac tcagagtctc agaccattgt gccagcactg 300
cagcccaagg cagagaatgc ctatgagtac ttaccaaga tgcaccagc cctgttttag 360
55 agtggcatca attggggcgg tgtgtggct ctcttgggtc tgggtaccg ctgtggccca 420
cagctctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggtgcac 480
ttcatgtctg atcaactgat tgcgggtgtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatgtgtc catcctgaac gtctgggtgg tcttgggtgt ggtttctgtg 600
60 ggccagtttg tggtagcaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> U22473

<400> 33
 10 atggacgggt cgggggagca gccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg coctttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcaggggc aatggggggg 120
 agggcaccgc agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagggtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcgctgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgaacgga acttcaactg gggccgggtt gtgcacctt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgctcaagg ccttgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaacctcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tcggggagcg gctgttgggc tggatccaag accagggtgg ttgggacggc 480
 ctctctctct actttgggac gccacgtgg cagacgtgga ccatctttgt ggggggagtg 540
 ctcaccgctt cgtctaccat ctggaagaag atgggctga 579

20 <210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34
 atggacgggt cgggggagca gccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg coctttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcaggggc aatggggggg 120
 35 agggcaccgc agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagggtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcgctgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgaacgga acttcaactg gggccgggtt gtgcacctt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgctcaagg ccttgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaacctcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tcggggagcg gctgttgggc tggatccaag accagggtgg ttgggtgaga 480
 40 ctctctcaagc ctctctcacc ccaccaccgc gccctcacc cgcgccctgc cccacccctc 540
 ctgccccccg ccaactctct gggaccctgg gccttctgga gcagggtcaca gtgggtgccct 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttctctacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35
 55 atggacgggt cgggggagca gccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg coctttttgct tcagggggatg attgccgcgc tggacacaga ctcccccca 120
 gagggtcttt tcagagtggc agctgacatg ttttctgaoc gcaacttcaa ctggggccgc 180
 gttgtcgccc ttctctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggcctctgt caccagggtg 240
 ccggaactca tcagaacatc catggctgg acattggact tctctcggga gggctgtgtg 300
 60 ggtctgcatc aagacagggg tgggttggac ggctctctct cctactttgg gcgcgccacc 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgtctacgc cctcgtctac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

<210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> Bax epsolin
 <310> AF007826

 <400> 36
 atggacgggt cggggagca gccagagc gggggccca ccagctctga gcagatoatg 60
 aagacagggg cccctttgct tcagggtttc atccaggatc gagcaggcgc aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcagggatg cgtccaccaaa gaagctgagc 180
 gagtgcttca agcgcacatc ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcccgtg acacagactc ccccgagag gtcttttttc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggcgggtgt gtcccccctt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgctcaagg ctggcgtaga atggcgtagt ctgggctcac tgcaacctct gccctctggg 420
 20 tcaaacgat tcactgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 <210> 37
 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> bcl-w
 <310> U59747

 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcgcc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 aagctgaggg agaagggtta tgtctgtgga gctggccccc gggaggggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgag gccagctgga gatgagtctg agaccgcctt ccgcgccacc 180
 ttctctgatc tggcggtcca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 cagggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agcctttctt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatgtt ggctacactg gagacggcgc tggctgactg gatccacagc 420
 agtggggggc gggcgagttt cacagctcta tacgggggac gggccctgga gggggcgagg 480
 cgtctgcggg aggggaactg gccatcagtg aggcagtgct tgacgggggc cgtggcactg 540
 gggggccctg taactgtagg ggctttttt gctagcaagt ga 582

 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

 <400> 38
 atggaggcgc cggcgccgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagctctcag atgcagccag atctcgccga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgcacttcc acataatgtg agttcgatc ttgataagcc cctctgtagt 180
 aggcttacca tcagctattt gcgtgtgagg aaactctctg atgctgtgta ttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaagacaca gatgaattgc ttttatttga aagccttgga tggttttgtt 300
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacattctct ataattgtga caaatacatg 360
 ggattaaact agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

	catgaggaaa	tgagagaaat	gcttacacac	agaaatggcc	ttgtgaaaaa	gggtaaaagaa	480
	caaaacacac	agcgagagctt	ttttctcaga	atgaagtgtat	ccctaactag	ccgaggaagaa	540
	actatgaaca	taaagctctgc	aacatgggaag	gtattgacat	gcacaggcca	cattcactgta	600
	tatgatacca	acagtaaacca	acctcagtg	gggtataaga	aaccacctat	gactcgctgtg	660
5	gtgctgattt	gtgaaacccat	tcttcaccca	tcaaatattg	aaattctctt	agatagcaag	720
	actttctcca	gtcgacacag	cctggatgatg	aaatttttctt	attgtgatga	aagaattacc	780
	gaatttgatg	gatatgagcc	agaagaactt	ttaggccgct	caatttatga	ataattatcat	840
	gctttggact	ctgatcatct	gacccaaact	catcatgata	tgtttactaa	aggacaagtc	900
	accacaggac	agtacaggat	gcttgccaaa	agaggtggat	atgtctgggt	tgaacttcaa	960
10	gcaactgtca	tatatataac	caagaattct	caaccacagt	gcattgtatg	tgtgaattac	1020
	gtttgtgagt	gtattattca	gcacgacttg	attttctccc	ttcaacaaac	agaattgtgtc	1080
	cttaaacogg	ttgaattcttc	agatatgaaa	atgactcagc	tattcaccac	agttgaatca	1140
	gaagatacaa	gtagcctctt	tgacaaactt	aagaagggaac	ctgatgcttt	aactttgtctg	1200
	gcccagcccg	ctggagacac	aatcatatct	ttagattttg	gcagcaacga	cacagaaact	1260
15	gatgaccagg	aacttgagga	agtaccatta	tataatgatg	taattgtccc	ctcacccaac	1320
	gaaaaattac	agaatataaa	tttggcaatg	tctccattac	ccaccgctgc	aacgccaagg	1380
	ccacttggaa	ccttgactga	ccttgcactc	aatcaagaag	ttgcattaaa	agacatacca	1440
	aatccagagt	cactggaaact	tctttttacc	atgcccacga	tccaggatca	gacacactgt	1500
	ccttcogagt	gaagcactag	acaaagttca	cctgagccta	atagtccagc	tgaatttgtt	1560
20	ttttattgtg	atagtatatat	gggtcaatgaa	tccaagtgtg	aattgggtaga	aaaacttttt	1620
	gctgaagaca	cagaagcaca	gaacccattt	tctactcagg	acacagattt	gaacttggag	1680
	atgttgatgc	cctatatccc	aatggatgat	gaactccagt	tacgttccct	cgatcagttg	1740
	tccactattg	aaagcagttc	cgcaagccct	gaagcgcgaa	gtcctcaaa	caagattaca	1800
	gtattccagc	agactcacaat	acaagaacct	actgctaagt	cccaccatcac	cactgcacc	1860
25	actgattcat	taaaaaacagt	gacaaaagac	cgtatgggaag	acattaaaat	attgattgca	1920
	tctccatctc	ctacccacat	acataaagaa	actactagt	ccacatcatc	accatataga	1980
	gatactcaaa	gtcggacagc	ctcaccacaa	agagcaggaa	aaggagtcac	agaacagaca	2040
	gaaaaattct	atccaagaag	ccctaacgtg	ttactctctg	ctttgagtca	aagaactaca	2100
	gtctctagg	aagaactaaa	tccaaagata	ctagctttgc	agaatgtcta	gagaaagcga	2160
30	aaaattggaac	atgatgggtc	actttttcaa	gcagtaggaa	ttggaaacatt	attacagcag	2220
	ccagcagatc	atgcagctac	tacatcactt	tcttggaac	gtgtaaaaag	atgcacactc	2280
	agtgaacaga	atggaatgga	gcaaaagaca	attattttaa	taccctctga	tttagcatgt	2340
	agactctcgtg	ggcaatcaat	ggatgaaggt	ggattaccac	agctgaccga	tattgatgtg	2400
35	gaagttaatg	ctcctatata	aggcagcaga	aacttactgc	agggtgaaga	attactcaga	2460
	gctttggatc	aagttaactg	a				2481
	<210> 39						
	<211> 481						
40	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ID1						
45	<310> X77956						
	<400> 39						
	atgaaagtgc	ccagtgaggc	caccgccacc	gcgcgcgcg	gcccagctg	cgcgctgaag	60
	gccgcgaaga	cagcgagctg	tgcggggcag	gtgggtgcgt	gtctgtctga	cgagagcgtg	120
50	gcatctctgc	gctgcggggg	cgccggggcg	cgctgtcctg	cctcgtctga	cgagcagcag	180
	gtaaaagtct	tgctctacga	catgaacggc	tgttactcac	gctccaagga	ctcggtgtccc	240
	accctgcgcc	agaacgcgaa	ggtgagcga	gtggagatcc	ctcagcactac	catcgactac	300
	atcagggaac	ttcagttgga	gctgaactcg	gaatccgaag	ttgggacccc	cgggggcgga	360
	gggctgcggg	tccgggctcc	gctcagcacc	ctcaacgcgc	agatcagcgc	cctgaacggc	420
55	gaggcgcatc	gcgttctctg	ggagcatcgc	atcttgtgtc	gctgaatggt	gaaaaaaaaa	480
	a						481
	<210> 40						
	<211> 110						
	<212> DNA						
60	<213> Homo sapiens						

<300>
 <302> ID2B
 <310> M96843

<400> 40
 tgaagagcctt cagtcocgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgtttggac caccgcctgg 60
 gcatctccca gagcaaaaac cgggtggatg acctgatgag cctgctgttaa 110

<210> 41
 <211> 486
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID4
 <310> Y07958

<400> 41
 atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcgaagg cgcgcgtcggg ctgcggcgccg 60
 ggggagctgg cgctgcgctg cctggcccgag cagggccaca gccctgggtgg ctccgcagcc 120
 gcggcgccgg gcggcgccgg agcgcgctgt aaggcgggccg aggcggcgccg cgacgagccg 180
 gcgctgtgcc tgcagtcgca tatgaacgac tgctatagcc gccctgcggag gctggtgcc 240
 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcaagt tatcgactac 300
 atcctggagc tgcagctggc gctggagacg caccgggcc tgcgtaggca gccaccaccg 360
 cccgcgcgcg cacaccaccc ggccggggacc tgtccagccg cgcgcgcgcg gaccccgctc 420
 actgcgtcca acaccgaccc ggccggcgccg gtgaacaagc agggcgagag cattctgtgc 480
 cgtcga 486

<210> 42
 <211> 462
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> IGF1
 <310> NM000618

<400> 42
 atggggaaaaa tcagcagctct tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgaatttttg 60
 aagggtgaaga tgcacacccat gtccctccctg catctctctt acctggcgct gtgcctgtctc 120
 accttcacca gctctgcccac ggctggaccc gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180
 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc tttttatttca acaaggccac aggggtatggc 240
 tccagcagtc ggaggggcgcc tcagacagggc atcgtggatg agtgcgtgct ccggagctgt 300
 gatctaaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgcctc 360
 gtccgtgccc agcggccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

<210> 43
 <211> 591
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFA
 <310> NM002607

<400> 43
 atgaggacct tggtttgctt gctgctcttc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatccccg cgaggtgac gagaggtgg cccgcagtc gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacggc actaagcatg tgcggagaa gcggcccctg 240
 cccattcgga ggaagagaag cctcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcattttag agattctctg gactcagggtc gacccacgt cccgcaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgct tggaggtgaa acgtgtcacc ggctgctgca acacgagcag tgtaagtgtc 420
 gagccctccc gctgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaa 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgag ttagaggagc atttggagt gctcgcgcg 540
 10 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgagggtg a 591

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568

20 <400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctgggaa 60
 agtgagccgg agaaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga gaactctgtg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttctctgaa gactgaccat 180
 25 cctgtgtgtg cactgactgc tgtggactca gacaatgcat acattgtgtg cactacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgt 300
 gacatgggct acatcattcc tctgctgac attgacccctg tccctgagga gaggagcctg 360
 ggcaagagag acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgcatttga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcgcca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tctgttaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc tctctgttac tctctggaac acagatctct cagggcctgg tctgcacacc cccggggcca 120
 45 gagctgtgtc agactgtctc cagcaacttc gttctgacct gctcgagggtc agctccggtg 180
 gtgtggaagc gtagtgcaca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca gtagggcacc 240
 tctctcagcg tgcctacact gacccaactc actgggctag actcgggcta atacttttgc 300
 accacacatg actcctcggt actggagacc gatggcgga aacggctgta catctttgtg 360
 50 ccagatccca ccgtgggctt ctctccatca gatgcgaggg aactatctat ctttctcacc 420
 gaataacttg aaatcaccat tccatgcca gtaacagacc cacagcttgt gtagcactg 480
 caccagaaag aaggggacgt tgcactgctc gtcccctatg atcaccaacg tggctttct 540
 ggtatcttgg agggcagaag ctacatctgc aaaaaccacca ttgggggagc gatcgggaat 600
 tctgatgctt actatgtcta cagactccag gttgtcatca tcaacgtctc cgtgaaacga 660
 55 gtgcagactg tggctgcgca ggggtgagaac atcacctcca atgcattgtg ggtcgggaat 720
 gaggtgtgta actctcgagt gacatcccc tatgctttac cgtcactctg ggtggagcgg 780
 gtgactgact tctctctgga tctgctttac cacatccgt cactctctga catcccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcactgtga cggagagtg gaaatgacct 900
 caggatgaaa agggcattcaa catcaaatc catcacctga ggtcactgca ggtgatgttc 1020
 60 gaggtgggca caccggccac tgtcctgtgg ttcaagaca accgcacctc ggagacacc 1080
 aggcgtggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggga tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttcgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgag ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctctctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgctg 1260
 gagctaagt agagccaccc tgacagtgagg tccgtgtctg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagtg tccacgtgag 1380
 5 ctgcgcgcca cgtgctgtgg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 acgtactggg agggagagca ggagtttgag gtggtagaca cactgcgtct gcagcagctg 1500
 gatcggccac ttgtggtgct ctgcacgctg cgcacacgtg tgggcagaga caccgaggag 1560
 gtcatcgctg tgcacacact ctgtcccttt aaggtgggtg tgatctcaga catcctggcc 1620
 ctgggtgggt tcaacatcat ctcccttate atctcatca tgetttagca gaagaagcca 1680
 10 cgttaacaga tccagtgaaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgaagtacat 1740
 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccagtgagg agctgccgg ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gccacctcgg ctctggggcc tttgggcagg tggtagaggc caccgttcat 1860
 ggctcgagcc attttcaagg cccaatgaaa tgggcgctca aatagtctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM00660

25 <400> 46
 atgccgcctc cggggtgctg gctgctgccc ctgctgctac cgtgctgtg gctactggtg 60
 ctgacgctgt gccgcgcggc cgcgggagta tccacttgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcgga agcgcatcga ggcacatccc ggccagatcc tgtccaagct gcggtctgccc 180
 agcccccgca gccaggggga ggtgcgcgcc ggcccgctgc ccgaggccgt ctctgcctcg 240
 30 tacaacagca ccgcggaccg ggtggccggg gagagtgac aacccggagcc cgagcctgag 300
 gcgcactact acgccaagga ggtcaccgcc gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacaga atatatgtt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgaagaagcg tacttgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgcgtct gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc cgcgactcgc cagagtggtt atcttttagt 600
 35 gtccaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctcttcgctt 660
 agcgcocact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gcgaggtgta cctggccacc attcatgcca tgaaccggcc tttctgtctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gaggggccag catctgcaaa gctcccgcca ccccgagccc 840
 ctggacacca actattgctt cagctcccag gagaagaact cgtgcgtgcg gcagctgtac 900
 40 attgactctc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggc ctaccatgcc 960
 aaacttttgc tccggccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020
 ctggcccctg acaaccagca taaccggggc gctcggcgcg cgcgtgctg cgtgcgcagc 1080
 cgcgtggagc cgtgtgaact cgtgtgacac gtggggcgca agcccaaggt ggagcagctg 1140
 45 tccaacatga tctgctgctc ctgcaagtgc agctga 1176

50 <210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

60 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgtttttctg atcctgcatc tggtcacggt cgcgctcagc 60
 ctgcttaact gcagcacact cgtatggag cagttcatgc gcaagagat gcaggcgatc 120
 cgcggggcga tctcgagcaa gctgaagctc accagtcgcc cagaagacta tctcgagcag 180
 gaggaagctc ccccgagggt gatttccate tacaaacaga cagggagcta ctccagggag 240
 aaggcgagcc ggagggcggc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtaactacgc 300
 aaggaggttt acaaaataga catgcgcgcc tctttccctt ccgaaaaatgc catcccgccc 360

	actttctaca	gacctactt	cagaattggt	cgatttgagc	tctcagcaat	ggagaagaat	420
	gtctccaatt	tggtgaaagc	agagttcaga	gtctttcggt	tcagaaaccc	aaaagccaga	480
	gtgcctgaac	aacggattga	gctatatcag	attctcaagt	ccaaagattt	aacatctcca	540
	accagcgct	acatcgacag	caaagttgtg	aaaacaagag	cagaaggcga	atggctctcc	600
5	ctgatgtaa	ctgatctgt	tcatgaatgg	cttcaccata	aagacaggaa	cctgggattt	660
	aaaataagct	tacactgtcc	ctgtgcact	tttgaccat	ctaataatta	catcatocca	720
	aataaaagtg	aagaactaga	agcaagattt	gcaggatttg	atggcacctc	cacatatacc	780
	agtgggtgac	agaaaaactat	aaagtccact	aggaaaaaaa	acagtgggaa	gaccoccat	840
	ctcctgctaa	tgttattgccc	ctcctacaga	cttgagtcac	aacagaccaa	ccggcggaag	900
10	aagcgtgctt	tggatcgggc	ctattgcttt	agaaatgtgc	aggataattg	ctgcctacgt	960
	ccaactttaca	ttgatttcaa	gagggatcta	gggtggaaat	ggatacacga	acccaaaggg	1020
	tacaactgcca	actctgtggc	tggagcatgc	cgtattttat	ggagttcaga	catcaggcac	1080
	agcagggtcc	tgagcttata	taataccata	aatccagaag	catctgcttc	tccttgtctg	1140
	gtgtcccaag	atttagaacc	tctaaccatt	ctctactaca	ttgggcaaac	acccaagatt	1200
15	gaacagcttt	ctaataatgat	tgtaaagtct	tgcaaatgca	gctaa		1245
	<210> 48						
	<211> 1239						
20	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> TGFbeta3						
25	<310> XM007417						
	<400> 48						
	atgaagatgc	acttgcaaa	ggctctgggt	gtcctggccc	tgctgaactt	tgccacggtc	60
	agcctctctc	tgtccacttg	caccaccttg	gacttcggcc	acatcaagaa	gaagagggtg	120
30	gaagccatta	ggggacagat	cttgagcaag	ctcaggctca	ccagccccc	tgagccaacg	180
	gtgatgaccc	acgtccoccta	tcaggctcgt	gccctttaca	acagcacccc	ggagctgctg	240
	gaggagatgc	atggggagag	ggagggaagg	tgcaaccagg	aaaacacoga	gtcggaaatc	300
	tatgccaaag	aaatccataa	attcgacatg	atccaggggg	tgccggagga	caacgaactg	360
	gctgtctgcc	ctaaaggaa	tacctccaag	gttttccgct	tcaatgtgtc	ctcagttgag	420
35	aaaaatagaa	ccaacctatt	ccagcgagaa	ttccgggtct	tgccgggtgc	caaccccagc	480
	tctaagcgga	atgagcagag	gatcgagctc	ttccagatcc	ttcggccaga	tgagcacatt	540
	gccaaacagc	gctatatcgg	tggcaagaat	ctgccccacac	ggggcactgc	agagtggtcg	600
	tcctttgatg	tcactgacac	tgtgcgtgag	tggctgttga	gaagagagtc	caacttaggt	660
	ctagaatatc	gcatttcactg	tcacatgcac	accttttcagc	ccaatggaga	tatcctggaa	720
40	aacattcacg	aggtgatgga	aatcaaatc	aaaggcgtgg	acaattgagg	tgaccatggc	780
	cgtggagatc	tggggcgcc	caagaagcag	aaggatcacc	acaaccctca	tctaactctc	840
	atgatgatc	ccccacaccg	gctcgacaac	ccgggcccag	ggggtcagag	gaagaaaggc	900
	gctttggaca	ccaattactg	cttcgcacac	ttggaggaga	actgctgtgt	gcgcctcttc	960
	tacattgaat	tcgcagcagg	tctgggctgg	aagtgggtcc	atgaacctaa	gggctactat	1020
45	gccaaactct	ctcagggccc	ttgcccatag	ctccagctg	cagacacaca	ccacagcagc	1080
	gtgctgggac	tgtacaacac	cttgaacct	gaagcatctg	ctcgccttg	ctgcgtggcc	1140
	caggactggc	agccctggac	catctgtac	tatgttggga	ggacccccaa	agtgaggagc	1200
	ctctccaaca	tgggtggtaa	gtcttgtaaa	tgtagctga			1239
	<210> 49						
	<211> 1704						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> TGFbetaR2						
	<310> XM003094						
	<400> 49						
60	atgggtcggg	ggctgctcag	gggctgtgg	ccgctgcaca	tcgtctctgt	gactcgctac	60
	gccagcacga	tcccaccgca	cgttcagaag	cgtgttaata	acgacatgat	gacactcagc	120

	aacaacggtg	cagtcaagtt	tccacaactg	tgtaaatttt	gtgatgtgag	attttccacc	180
	tgtgacaacc	agaaatctctg	catgagcaac	tgagcatca	cctccatctg	tgagaagcca	240
	caggaagtct	gtgtggctgt	atggagaaag	aatgacgaga	acataacact	agagacagtt	300
	tgccatgacc	ccaagctccc	ctaccatgac	tttattctgg	aagatgctgc	ttctccaaag	360
5	tgcatattga	agggaaaaaa	aaagcctggt	gagactttct	tcattgtgtc	ctgtagctct	420
	gatgagtgtg	atgacaacat	catcttctca	gaagaatata	acaccagcaa	tcctgtactg	480
	ttgtgtatga	tatttcaagt	gacaggcatc	agcctctctg	caccactggg	agttgccata	540
	ctgtctcatc	tactcttcta	ctgtctaccg	gttaaccggc	agcagaagct	gagttcaacc	600
	tggaagaccg	gcaagacgcg	gaagctcatg	gagtttcagc	agcactgtgc	catcatcctg	660
10	gaagatgacc	gctctgacat	cagctccacg	tgtgccaca	acatcaacca	caacacagag	720
	ctgtctccca	ttgagctgga	cacctcggtg	gggaaaggtc	gctttgtcta	ggctataaag	780
	gccaaagtga	agcagaacac	ttcagagcag	tttgagacag	tggcagtcga	gattctttcc	840
	tatgaggagt	atgcctcttg	gaagacagag	aaggacatct	tctcagacat	caatctgaag	900
	catgagaaca	tactccagtt	cctgacggct	gaggagcgga	agacggagtt	ggggaaacaa	960
15	tactggctga	tcacccgctt	ccacgccaa	ggcaacctac	aggagtacct	gacgcggcat	1020
	gtcatcagct	gggaggaccc	gcgcaagctg	ggcagctccc	tcgccccggg	gattgtctac	1080
	ctccacagtg	atcacactcc	atgtggggagg	cccaagatgc	ctcatctgca	cagggacctc	1140
	aagagctcca	atatctctgt	gaagaacgac	ctaacctgct	gcctgtgtga	ctttgggctt	1200
20	tcccttgctc	tggaacctac	tctgtctgtg	gatgacctgg	ctaacagttg	cgaggtggga	1260
	actgcaagat	acatggctcc	agaagtctca	gaatccagga	tgaatttggg	gaatgtbtga	1320
	tccttcaagc	agaccgatgt	ctactccatg	gctctgtgtg	tctgggaaat	gacatctcgc	1380
	tgtaattcag	tgggagaagt	aaaagattat	gagcctccat	ttggttccaa	gggtcgggag	1440
	caccctctgt	tcgaagcat	gaaggacaac	gtgttgagag	atcgaggggc	accagaaatt	1500
	ccagctttct	ggctcaacca	ccagggcata	cagatggtgt	gtgagacgtt	gactgagtgc	1560
25	tggaaccacg	accacagggc	ccgtctcaca	gcccaagtgt	tggcagaacg	cttcagtgtg	1620
	ctggagcatc	tggaacaggt	ctcggggagg	agctgtctcg	aggagaagat	tcttgaagac	1680
	ggctccctaa	acactaccaa	atag				1704
30	<210>	50					
	<211>	609					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
35	<300>						
	<302>	TGFbeta3					
	<310>	XM001924					
	<400>	50					
40	atgtctcatt	agaccattat	tgagaatatt	tgctcctaag	atgaattctgt	gaaattctac	60
	agttccaaag	gagtgacatt	tcctatcccg	caagctgaca	tggaataagaa	cgcatctcag	120
	tttgtcttca	agcctgtctt	caacacctca	ctgtcttttc	tacagtgtga	gctgacgtgt	180
	tgtagaaga	tggaagaaga	cccccagaag	ttgcctaaat	gtgtgctctc	ctgacgaagc	240
	tgacactctg	tggaagcctc	gataatctgg	gccatgatgc	agaataagaa	gacgttctact	300
45	aagccccctg	ctgtgatcca	ccatgaagca	gaatctaaag	aaaaaggtcc	aagcatgaag	360
	gaaccaaatc	caattttctcc	accaattttc	catgtgtctg	acaccctaac	cgtgatgggg	420
	attgcgtttg	cagcctttgt	gatcggagca	ctctctgacg	ggggcttgtg	gtacactcat	480
	tctcacacag	gggagacag	aggaaggcag	caagtcacca	cctcccgcgc	agcctcgtaa	540
	aaacgcagtg	ctgcccacag	catcgggcag	acgcagagca	cgccttgctc	cagcagcagc	600
50	acggcctag						609
	<210>	51					
	<211>	3633					
55	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	EGFR					
60	<310>	X00588					
	<400>	51					

	atgcgcacccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctctctggcg	tgcttggtgc	gctctgccc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacggag	120
	ttgggcaact	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagaggga	tgttcaataa	ctbgtgagtg	180
	gtccctggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatcttct	ctctcttaag	240
5	acacatccagg	agbgtgcgtg	ttatgtctctc	atbtgcctca	acacagttgga	gcgaattctct	300
	ttggaaaacc	tgcatagcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaaatccta	tgctctagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaag	agctgcccat	gagaaaatta	420
	caggaatacc	tgcattggcg	cgctgcgttc	agcaacaacc	tgcttgccca	caactgtgag	480
	agcatccagc	ggcgggacat	agtcagcag	gaactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
	cagaaccacc	tgggagcgtg	ccaaaagtgt	gatccaaagt	gtcccaatgg	gagctgctgtg	600
10	gggtgcaggag	agggaagact	ccagaaactg	accaaaatca	ctctgtgccca	gcagtgctctc	660
	ggggcgtgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaac	accagtgctg	tgacgggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgacctggc	tgcccgcaat	tcgcagcga	agccaagtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaacccacca	cgtaccagat	ggaatgtgaac	840
15	cccgaggcca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctggaaga	agtgtccccc	taattatgtg	900
	gtgcagacat	acggctcgtg	cgctccgagc	tgtggggcgc	acagctatga	gatggaggaa	960
	cccgagtgct	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcgaatttaa	taactgtgta	1020
	ggatattggtg	aatttaaga	ctcactctcc	ataaatgtcta	cgaaatttaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatgatgg	cgatctccac	atctcccgcg	tgactttag	gggtgacttc	1140
20	ttcacacata	ctctctctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaagaggaa	1200
	atcacacggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaac	cgatgccttt	ctatgctatt	1260
	gagaaacctag	aaatcactac	cggcaggacc	aagcaaacat	ctcagttttc	tcttgagctg	1320
	gtcagctctag	acataaacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgactgagat	1380
	gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaataa	caataaactg	gaaaaaacct	1440
25	tttgggacct	ccggtgcagaa	aaacaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaa	cgactgcaag	1500
	gccacagggc	aggtctgcca	tgcttctgtg	tcgcccgagg	gctgtggggg	cccgagggcc	1560
	agggactggc	tctcttggcg	gaatctcagc	cgagggcagg	aatgctggga	caagtgcgaag	1620
	ctctctggagg	gtgagccaa	ggagtctgtg	gagaactctg	agtgcataac	gtgccaccca	1680
	gagtgctctg	ctcagggcat	gaacatcacc	tgcaaggagc	ggggaccaga	ctaactgtatc	1740
30	cagtgctgcc	actacaatga	cgccccccac	tgctgcaaga	cctgcccgcg	aggagctcatg	1800
	ggagaaaaac	acacctgggt	ctggaagtac	cgacagccgc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaatc	gcacctacgg	atgcactggg	ccagctcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagaatc	cgctcatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tcctcttgct	gctgtgtgtg	1980
	gccctggggg	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcgggaagc	caecgtgcctg	2040
35	agggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttaca	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggtctc	2160
	ggtgcgttgc	gcacggatct	taagggaact	tggaatcccg	tgatggagaa	agcttaaaatt	2220
	cccgctcgcta	tcaaggaaat	aagagaagca	acatctccga	aaggccaacaa	ggaaatctctc	2280
	gatgaagcct	actgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgcgcgt	gctgggcatc	2340
40	tgctctacact	ccacctgtca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggcgt	cctctctggac	2400
	tatgtccogg	aaacaaaga	caatattggc	tcgccagtacc	tgctcaactg	gtgtgtggaag	2460
	atcgcaagaa	gcataaacta	cttgaggagc	cgctcgcttg	gtcacccgga	ctctggcagcc	2520
	aggaactgtac	tgggtgaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagaatttgg	ctgtggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cgaagaagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcgaattgtgc	tatcacaagg	2640
45	atggcacttg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccaac	agagtatgat	cttgaggtac	2700
	gggggtgacg	tttggagttg	gatgaacctt	ggatccaagc	acacgtgatg	aatccctggc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaaagg	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggaatgatg	accccaagag	gtccccaaga	2880
	ttctcgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccgag	accccaagcg	ctaccttgtc	2940
50	atttcagggg	atgaagaat	gcatttgcca	agtccctacg	actccaactc	ctacgtgccc	3000
	ctgatgtgat	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggagtgcg	acgagatcct	catcccaagc	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccagctca	cggaatcccc	cttgagtgtc	cttgagtgtc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatc	gatagaaatg	ggctgcaagt	ctgtcccatc	3180
55	aaggaaagca	gctctctgca	cgcatacagc	tcagacccca	caggcgccct	gactgaggac	3240
	agcatagact	acactctctc	cccagtgctc	gaatcacata	accagtccct	tcaccaaaag	3300
	cccgctggcg	ctgtgtgaga	tctgtctcat	cacaatcaag	ctctgaacgt	cgcccgcaag	3360
	agagaccacc	actaacaggga	ccccacagc	actgcagtg	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ctgcacagcc	gtccccaact	ggcccaacaa	3480
	ggcagccacc	aaattagctc	ggacaacctc	gaactaccag	aggactctct	tcaccaaggaa	3540
60	gccaaagccaa	atggacccaa	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	ctaaagggtc	3600
	gagcgcacaaa	gcagtgaaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
 <211> 3768
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ERBB2
 <310> NM004448

<400> 52
 atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctgc cctcttggcc ccccgagccc 60
 gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120
 acccacctgg acatgtctcg ccacctctac cagggtgtgc aggtgggtgca gggaaacctg 180
 gaactcacct acctgcccac caatgcacgc ctgtctcttc tgcaggatat ccaggagggtg 240
 cagggtctag tgtctcatgc tcacaaccac gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300
 attgtgcgag gcacccagct ctttggaggac aactatgccc tggccgtgtac agacaalggg 360
 gaccctgtga acaataccac ccctgtcaca ggggctctcc caggaggcctt gggggagctg 420
 cctcactgaa gccctcacaga gatcttgaaa ggaggggtct tgatccagcg gaaccccag 480
 ctctgtctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
 ctgcactgca tagacaccaa ccgtctctgg gctgtccacc cctgtctccc gatgtgtaag 600
 ggcctccgct gctggggaga gatttctgag gattgtcaga gccctgacgc cactgtctgt 660
 gccgtgtggct gtgcccgctg caagggggcca ctgcccaact aetgctgcca tgagcagttg 720
 gctgccggct gcacggggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
 25 atgggcatct gtgagctgca ctgcccagccc ctggctcact ctggctcact acaacacaga cactgttgag 840
 tccatgcocca atcccagggg ccggtataca ttcggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc 900
 tacaactacc tttctacgga cgtggggtcc tgcacctctg tctgcccctt gcacaaccaa 960
 gagggtgacag cagaggaagg aacacagcgg tgtgagaagt gcacgaagcc ctgtgcccga 1020
 gtgtgtctat gctctgggat ggagcaactg cgagagggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
 30 atccagagct ttgtctggct caagaagatc tttgggagcc tggcatttct cccggagagc 1140
 tttgatgggg accagcctcc caacactgcc ccgtctccag ccagcagctc ccaagtgttt 1200
 gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
 gacotcacgg tcttcacaga cctgcgaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
 taactcgctga ccttgcgaag gctgggcatc agctgtgtgg ggtctgcctc actgagggaa 1380
 35 ctgggagctg gactggccct catccacct aacacccacc tctgctctgt gcacaagggt 1440
 ccttgggacc agctcttctg gaaccgcgac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
 gaggacagat gtgtgggcga gggcctggcc tgcaccagc tgtgcgccc agggcactgc 1560
 tggggtccag ggtccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tctctcggg ccaggagctg 1620
 gtggaggaat gccagtagct gcaggggtct cccagggagt atgtgaactg caggcagctg 1680
 40 ttcgctgacc acctgtgagt tcagcccccag aatggctcag tgacctgttt tggacggag 1740
 gtgcagcgt gtgtggcctg tgcccaactat aaggaccctc cctctctggt gggccgctgc 1800
 cccagcgggt tgaacctgca cctctctctac atgcccactt ggaagtctcc agatgaggag 1860
 ggccatcgcc agcctctgcc catcaactgc acccaactct gtgtggcaact ggtgacacag 1920
 ggcctgcccc ccgagacagag agccagccct ctgacctcca tctctctctgc ggtgggttgc 1980
 45 atctctcgtg tctgtgtctt ggggggtgtc tttgggaacc tgcctgaagc agccgacag 2040
 aagatccggg agtacaagat agtacaagat ctgcaggaaa ccgagctggt gtagcggctg 2100
 accactagcg gagcagtgcc caaccaggcg cagatccgga cagatgaaaga gtaggagctg 2160
 aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcagc tctacaaggg catctggatc 2220
 50 cctgagtggg agaattgtaa tcttccagtg gccatcaaa gtgttgaggga aacacatccc 2280
 ccgaagggca acaagaatat cttagacgaa ccttagacgta tggctgggtg tggctcccca 2340
 tatgtctccc gccctcttgg ccctctctgg catctgcctg tgcagctggt gacacagctt 2400
 ggcctcatgc agcctctgcc catcaactgc cgggaaaacc cgggacgctt gggctccag 2460
 gactctgctg actgggtgat gcagattgcc aagggtatga gctacctgga ggaagtgcgg 2520
 55 gctgtacaca gggacttggc ccgtcggaa cgtgtgtgca agtactccaa catgtgtcaa 2580
 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gactatgac agacacagta ccatgtcagt 2640
 gttggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca tctctgcgcc tctctgcgcc 2700
 caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
 aaactctacg atgggactccc agcccgggag atccctgacc tgcctggaaa gggggagcgg 2820
 ctgcccacgc ccccatctgc caccattgat gtctacatga tcatggtcaa atgttgagtg 2880
 60 atgcactcat aagattctgc aagattccgg gaggttgtgt ctgaattctc ccgatactgc 2940
 agggaccccc agcgtcttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc gagtccctg 3000
 gacagcacct tctacctctc actgctggag gacgatgaca tgggggagct ggtgagctg 3060

	gaggagatc	tggatcccca	gcagggttc	tctgtccag	accctgccc	ggcgctggg	3120
	ggcatgttc	accacaggca	cgcagctca	tctaccagga	gtggcggttg	ggacctgaca	3180
	ctagggtctg	agccctctga	agaggaggcc	ccaggtctc	cactggcacc	ctccgaaggg	3240
	gctggctcgc	atgtatttga	tggtagctg	ggaatggggg	cagccaaggc	gctgcaaggc	3300
5	ctccccacac	atgaccccag	ccctctacag	cgttacagtg	aggaccccac	agtaccctcg	3360
	ccctctgaga	ctgatggcta	cgttgcccc	ctgacctgca	gccccagcgc	tgaatatgtg	3420
	aaccagccag	atgtctggcc	ccagccccct	tgcctccctg	aggccctctc	gcctgtctgc	3480
	cgacctgcgc	gtgccactct	ggaaggggcc	aagactctct	ccccagggaa	gaatggggtc	3540
10	gtcaaaagac	tttttgcctt	tggggggtgc	gtggagaaac	ccaggtactt	gacaccccag	3600
	ggaggagctg	ccctctcagc	ccacccctct	cctgccttca	gcccagcctt	cgacaacctc	3660
	tattactggg	accaggacc	accagagcgg	ggggctccac	ccagcacctt	caaagggaca	3720
	cctacggcag	agaaccocga	gtacctgggt	ctggacgtgc	cagtgtaga		3780
15	<210> 53						
	<211> 1986						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20	<300>						
	<302> ERBB3						
	<310> XM006723						
25	<400> 53						
	atgcacaact	tcagtgtttt	ttccaatttg	acaaccattg	gaggcagaag	cctctacaac	60
	gggggctctt	cattgtttgat	catgaagaac	ttgaatgtca	catctcttggtg	cttcogatcc	120
	ctgaaggaaa	ttagtctctgg	gcgtatctct	ataagtgcca	ataggcagct	ctgctaccac	180
	cactctttga	actggaccac	gggtctctcg	gggcctacgg	aagagcgact	agacatacaag	240
	cataactcgc	cgccgacaga	ctgcgtggca	gagggcaagg	tgtgtgacct	actgtgctcc	300
30	tctgggggat	ctggggggcc	aggccctggg	cagtgtctgt	cctgtcgaaa	ttatagccga	360
	ggaggtgtct	gtgtgaccca	ctgcaacttt	ctgaatgggg	agcctcgaga	atttgcccat	420
	gaggccgaat	ctctctcctg	ccaccgggaa	tggcaaccca	tggagggcac	tgccacatgc	480
	aatggctcgg	gctctgatac	ttgtgtctca	tgtgccattt	ttcgagatgg	gccccactgt	540
	gtgagcagct	gccccatgg	agtccatagg	gccaaaggcc	caatctacaa	gtacccagat	600
35	gttcagaaat	aatgtctggc	ctgccatgag	aactgcaccc	aggggtgtaa	aggacagag	660
	cttcaagact	gttttaggaca	aacactgggt	ctgatcgga	aaacccatct	gacatattgg	720
	ttgacagtga	tagcaggatt	ggtagtattt	ttcatgatgc	tggcgccgac	ttttctctac	780
	tggccttggtg	cgccgattca	gaataaaaag	gctatgagcg	gatacttggga	acggggttag	840
	agcatctaga	ctcttgaccc	cagtgagaag	gctaacaaaag	tcttggccag	aatcttcaaa	900
40	gagacagagc	taaggagctg	taaagtgcct	ggctcgggtg	tctttggaaac	tgtgcacaaa	960
	ggagtgtgga	tcctctgaggg	tgaatcaatc	aagattccag	tctgcattgag	agctcatctg	1020
	gacaagagtg	gacggcagag	ttttcaagct	gtgacagatc	atatgctggc	cattggcagc	1080
	ctggaccatg	cccaacattg	aaggctgctg	ggactatgcc	cagggtctatc	ctgcagcttt	1140
	gtcaactcaat	atttgctctg	gggtttctctg	ctggatcatg	tgagacaaca	ccggggggga	1200
45	ctggggggcgc	agctgtgtgt	caactggggg	gtacaaaattg	ccagcttaga	gtactactgt	1260
	gaggaacatg	gtatgggtgca	tagaaaacctg	gctgcccgaa	acgtgctact	caagtcaacc	1320
	agtcaaggttc	aggtggcaga	ttttgggtgt	gctgaactgc	tgctctcgag	gataagcag	1380
	ctgctataca	gtgagcccaa	gactcccaat	aagtggatgg	cccttgatga	tatccacttt	1440
	gggaataaca	cacaccagag	tgaattcttg	agctatgggt	tgaactgtt	ggagtttagt	1500
50	acctctcggg	cagagcccta	tgcagggcta	cgaattggctg	atgacacaga	ccgtgtagat	1560
	aagggggagc	gggtggcaca	gccccagatc	tgcacaaatt	atgtctacat	gggtgatggt	1620
	aagtgcttga	tgaattgatga	gaacattcgc	ccaaccttta	agaacatgac	caatgagttc	1680
	accagagatg	cccgagaccc	accacgggtat	ctgtgtcata	agagagagag	tgggcccaga	1740
	atagcccctg	ggccagagcc	ccatggctctg	acaaaacaaga	actagagagc	agtagagctg	1800
55	gagccagaaac	tagaacctaga	cctagacttg	gaagcagagc	aggacacaact	ggcaacaccac	1860
	acactctgggt	cgcgctcagc	cctaccagtt	ggaacactta	actggccacg	tgggagccag	1920
	agccttttaa	gtccatcatc	tggatcacatg	ccatgaaccc	agggttaact	tggggttctt	1980
	ccttag						1986
60	<210> 54						
	<211> 1437						

	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	
	<300>	
5	<302> ERBB4	
	<310> XM002260	
	<400> 54	
10	atgatgtacc tggaaagaaag acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60	
	gtgaaatctc caaacatgt gaaatcaca gattttgggc tagccagact ctgtggaagga 120	
	gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180	
	tgtatacatt acaggaattt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240	
	tgggaactga tgacctttgg aggaaaaacc tatgatggaa ttccaaocgc agaaatccct 300	
	gattttattg agaaaaggaga acgtttgcct cagctccca tctgcaactt tgacgtttac 360	
15	atgtgtcattg tcaaatgttg gatgatgtat gctgacagta gacctaaatt taagggaactg 420	
	gctgtcgtagt ttccaaggat ggctcgagac cctcaaatg acctagtatt tcagggtgat 480	
	gatcgtatga agcttccagg tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct ctgtggatga 540	
	gaggatttgg aagatatgat ggaatgctgag gactacttgg tccctcaggc ttccaacatc 600	
	ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660	
20	agccctcctc ctgctacac ccccatgtca ggaacccagt ttgtatacc agatggaggt 720	
	tttgcgtctg aacaaggagt gctgtgtccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780	
	ctactcgttg cacagggtgc tactgtctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840	
	ctacgcaagc ccatgtccaa gaggacagta gcacccagag gcacagtgct ggaaggttc 900	
	gaccaccact tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960	
25	atgactccta tgcggagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtga gggaacacct 1020	
	tttgtttctc ggagaaaaaa ttggagacct caagcatttg ataaccgca atatcacact 1080	
	gcatccaatg gtccaaccaa ggccgaggat gactatgtga atgagccact gtacctcaac 1140	
	acctttgcc acaaccttggg aaaagctgag tactctgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200	
	gagaaggcca agaaagcgtt tgacaacctt gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260	
30	agcacccttc agcaccagca ctacctcgag gactacagca caaaatatct ttataaacag 1320	
	aatggcgcca tcggcctat tctggcagag aatcctgaat acctctctga gtctctccctg 1380	
	aagccaggca ctgtgtctgc ccctccacct tacagacacc ggaataactgt ggtgttaa 1437	
	<210> 55	
	<211> 627	
	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	
	<300>	
40	<302> FGF10	
	<310> NM004465	
	<400> 55	
45	atgtggaaat ggatactgac acatttgtgc taccgcttcc cccacctgcc cggctgctgc 60	
	tgtcgtctgt ttttgttctt gttcttgggt ttctccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120	
	ggtoaggaca tgggtgcacc agaggccccc aactcttctt cctctcctct cctctctcct 180	
	tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240	
	agctattctt ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300	
50	accaagaagg agaactgcgc gtacagatc ctggagataa catcagtaga aatcgagat 360	
	gttgccgttca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa sgggaaactc 420	
	tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaaatga 480	
	tacaatacct atgcattatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tctggcatgt 540	
	aatggaaaaa gagctccaa gaggggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600	
55	ttttcttcaa tgggtgtaca ctctatag	627
	<210> 56	
	<211> 679	
	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	
60		

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgccg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccggc agccccgggg 60
 cagccggccg gtgttcggcg agcggcgccg gtgtcccgcc ggcaccacag ccccttgcca 120
 gaagcagctc ctcatcttcg tgtccaaagg cgcactgtgc gggggcgccg ccggcgggcc 180
 ggaccggcgc ccggagccctc agctcaaaagg catcgctacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacgggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 ttccaccacc ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtoaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggttcc tacatggcca tgaatgtctga gggactgtgc tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagttg cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtctctg acgctctctg 480
 tctctaccgc cagcgtctgt ctggccgggc ctggctacct ggccctggga aggggggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaccggag ttaagaagac caaggcagct gccccatttc tggccaaagc 600
 cctggaggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccaggc cctccctctc 660
 cagtcgccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

30 <400> 57
 atggcgccgg cगतगccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgttcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaaagcgg gcgtccctg 120
 tgcgagagggc acgtctctcg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 cgggtgagggc ggagaccaga accccagctc aaaggagatt tgacaaggatt attcagccag 240
 cagggatact tctctgcagat gccaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaa 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggctgct gtgtagtggc catccaagga 360
 tgaaggctca gctcttatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttccagtgtt 420
 ttccactccag aatgcaaatc caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaattcaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatga tgaaggggaa cagagtgaa gaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaactatatt aagttgtgat gtacagagaa ccatcgctac atgaaatttg agaaaaacaa 660
 gggcgctcaa ggaaaagtgc tggaaacacca accatgaatg gaggcgaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

55 <400> 58
 atggcgccgg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaaag cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaa gcaagacccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctctctggct ccaagaagag gcgcgaga 180
 agaccagagc ctacgcttaa gggatatgtt accaagctat acagccgaga aggtcaccac 240
 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaa atgagggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatcctctg ggggtctgga gtgggtggcta tcccaaggag tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggtatc ttgtacacct cgggaactttt cacacctgag 420
 tgcnaattca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcact atgtatatc 480

cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaagaag agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctgggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggctgtctga acggaggcaa atccatgagc 720
 5 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt cttgcctccc ttggaactgg atctacaagg cttctcctcg 60
 20 tctctgggga acgtgcccct agctgactcc ccagggttcc tgaacgagcg cctggggcaa 120
 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc ccacagcttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgccc agctctactg ccgacccggc ttccactctg agatcttccc caacggcagc 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttccgaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatcgg gggagtgga cttggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 25 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg tttccggga acagtttgaa 420
 gaaaactcgtt acaacaccta tgccctcaac ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccttgaacaa agatggctca cccggggagg gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctcaattttt acccaggcct gtatagtcct ctaagttgac ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

<210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF17
 35 <310> XM005316

<400> 60
 atgggagcgc cccgcctgct gcccaacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tbtcaaaact agggggagaa tcaccgctct cctaatttta accagtagct gagggaccag 120
 ggcgcctatga ccgaccagct gacgagcgcg cagatccgcg agtaccacct ctacagcagg 180
 accagtgcca ccacagtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgcaccgcg cgagagcaggc 240
 45 aacaagtctt ccaagctcat agtgagagcg gacagtttgg gaacgctcat cgggaagccc 360
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaaagact cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaaag cccggcaca gggctgggtc alggccttca ccggcgaggc gcggcccccgc 480
 caggctctcc gcagcggcca gaaccagcgc gaggcccaat tcatacaggc cctctaccaa 540
 50 ggcacgtcgc ccttcccaa caacggcagg aagcagaagc agtcagagt ttgtgggctcc 600
 gcccccaccc gccggaccaa gcgcacacgg cggcccccag cctctacgta g 651

<210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF18
 60 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgcctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60
 cagggtacag tgctgtgtgc caggagaaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtgagg aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgagg cgaggatggg 240
 gacaagtatg ccagctcctc agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggtatcaag 300
 gccaaggatg cgaattctta cctgtgcatt aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatgcacaca cgaaggatg tgtgttcatt gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420
 10 ctgagtctcg ctaagtactc cggctgttac gtgggcttca ccaagaaggg cggcgccggg 480
 aaggggccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacacctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gcggggcgcc ccctcgccctt ctgcgacgag gggcccccag tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacgg ggctctccag ctgcttctcg 180
 cgcacccgtg cgcagcggct cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtgcctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300
 30 ctctgcaagg gcgcgcagcg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatcgg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcacccg 420
 ctcccggtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggcctttctt 480
 ccaactctctc atttccctgc catgctgccc atgggtccag aggagcctga ggcactccag 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtccacgct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggcgtgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgacgg agaagtttaa tctgctccca 60
 gggaaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccaact cctgaggatc 120
 ctcccgatg cgcacagtga tgggacaagg gacaggagcg accagacat tcagctgcag 180
 ctccagtcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataagagta ccgagactgg ccagacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct ttatatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggagagaag ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggctcaa gaagaatggg agtgcgaac ggggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaagg caatcttgtt tctcccctcg ccagttctct ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttctctgt gcctcctgcc ggggagcggc cgcgcgtgct gggcgagcgc 120
 5 agggagcggc gggagcggag ccccccggc ggcgcgcgtc ggcgcacctg 180
 cagcgcatcc tggcgcggcg gcagctctat tgccgcaccg gcttcacact gcagatcctg 240
 cccgacggca cgtgacagg caccggcag gaccacagcc tcttcgggat cttgggaattc 300
 atcagtggtg cagtgggact ggtcagttat agaggtgttg acagtggctc ctatctctgga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaacttta cttccgaatg catctcttagg 420
 10 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tatctcatcta acatataata acatggagac 480
 actggcgcga ggtattttgt ggcaactaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaattt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaaagagt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

<210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

<400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gttcagcac tcaggactgt ggggtttctgt gctggctggt 60
 ctctctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtctctc cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgtgctgt accagagccc cgaagtctc 240
 30 ctgacagtga aagccttgaa gccgggagtt attcaaatct tgggagtcga gacatccagg 300
 tctctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggaatgc tccactttga cctcgaggcc 360
 tgcagcttcc ggcagctgct tcttgaggac ggatacaatg ttaccagtc cgaagccac 420
 ggcctccccc tgcacctgcc agggaaacaa tcccacacc gggaccctgc accccgagg 480
 ccagcttccc tctcgcaact accaggcctg ccccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540
 ctggccccc agcccccga tgtgggtctc tcggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
 35 caggggccga gccccagcta cgttctctga 630

<210> 66
 <211> 513
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF22
 <310> XM009271

<400> 66
 atgcgcccgc gcctgtggct gggcctggcc tggtgctgtc tggcggggc gccggagcgc 60
 50 gcgggaaccc cgagcgcgtc ggggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 cgctggcgcc gcctctcttc ctccactcac tctctctg cgtgtggatcc cggcgccgcg 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatcog ctctgtacac 240
 tggggcgtcg tggctcatca agcagttctc tcaggcttct acgtggccat gaaccggcgg 300
 gggcgcctct acgggtcgcg actctacacc gtgagctgca ggttcgggga gcgcatcgaa 360
 gagaacggcc acaaacacta cgctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gccatgttc 420
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggcccogg ccaggcggcc ggaacggcgg gtaccacctg 480
 tccgcccaact tccgtccgt cctgtctcc tga 513

<210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF4
 <310> NM002007

5

<400> 67
 atgtcggggc cggggaaggc cgcggtagcg ctgctccggc cggctcgtct ggcccttctg 60
 gcgcctctgg gcggccgagg gggcgcggcc gcacccactg caccacaagg cacgctggag 120
 gcagcagctg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccgggtg 180
 10 gcagcgagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactaact gctggggcatc 240
 aagcggtctg ggcggtctta ctgcaacgtg ggcactgggt tccactccca ggccctcccc 300
 gacggccgca tcggcgggcg gcacgaggac accgcgaca gctctcgga gctctcgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggcgagcc ggttcttctg ggccatgagc 420
 agcaagggca agctcttatg ctgcgccttc ttcaccgatg agtgcaagtt caaggagatt 480
 15 ctctctccca acaactacaa cgcctacgag tcttacaagt accccggcat gttcatcgcc 540
 ctgagcaaga atgggaagac caagaaggag aaccgagtg cgcaccacat gaaggtcacc 600
 cacttctcc ccaggctgtg a 621

20

<210> 68
 <211> 597
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25

<300>
 <302> FGF6
 <310> NM020996

30

<400> 68
 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
 ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctcgca ggcacccgtg ccaacaacac gctcgtggac 120
 tcgaggggct ggggcacccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgac 180
 ggggtgaaat gggaagtggt ctatttgggt gggtatcaag gcgagcggag gctctactgc 240
 aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctcgccgacg gccgatcag cgggaaccac 300
 35 gagggagaac cctacagcct gctggaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
 ttgtgagtca gaagtgcctt ctctgttgcc atgaacagta aaggagatt gtacgcaacg 420
 ccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
 tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccttga gcaaatcagg acgggtaaa 540
 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtactcatt tccttccag gatctaa 597

40

<210> 69
 <211> 150
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50

<300>
 <302> FGF7
 <310> XM007559

<400> 69
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgatctct attcaacctt tgtttatgaa 120
 55 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa

55

<210> 70
 <211> 628
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60

<300>

<302> FGF9
<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttagggtgaag	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatgcgg	taccgtttgg	60
	gaattgtccc	gtttgtccgg	tggacagccc	ggttttgtta	agtgaaccac	tggttcagtc	120
	cgaaagcagg	gggtcccoca	ggggaccocg	agtcacggac	ttggatcatt	taaaagggat	180
	tctcagcgcg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tcccgaatgg	240
	tactatccag	ggaaaccagg	aagaccacag	cgaatttgcc	attctggaa	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggctcagca	ttcgaggcgt	ggacagtgga	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	aaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaaact	aaoccaaag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaaagaaac	gtgtataata	cgtaactcat	aaactctat	aagcagctgg	acactgggaag	480
	gcgaactact	gttgacttaa	ataaagatgg	gaocccgaga	gaaggggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccgcacaaa	tacctggaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagttga				628

<210> 71
<211> 2469
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGFR1
<310> NM000604

<400> 71

30	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttcttg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctaggccgt	ccccagccct	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaaagt	120
	gagtccttcc	tggtccaccc	cggtgacctg	ctgcagcttc	gctgtcggtc	gcggggagat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcaccocg	240
	atcacacggg	aggaggtgga	ggtgcaggac	tcctgtcccg	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgttaacca	gcagccctcc	ggggcagtgac	accacctact	tctcgtcaa	tgttccagat	360
35	gctctccctc	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
	acagataaaca	ccaaacccaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgtcatgc	agtgccggct	gccaaagcag	tgaagtcaa	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaacccccc	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggctcaaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatacata	ggactctgtg	660
	gtgcgccatt	acaaggccaa	ctacacctgc	attgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacataacc	agctggatgt	ctgtggagcgg	tcocctcacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcoccgca	agcaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taaggtgtac	840
	agtgaccocg	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	agtggaatgg	gagcaagatt	900
	ggcccgacga	actgccttta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taaccaccgc	960
	aaagagatgg	agbtgcttca	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagataacg	1020
45	tgcttgccgg	agactctctc	cggaactctc	catcactctg	catgttgacg	cgctctgaaa	1080
	gccctcgagg	agagccocgg	agtgatgacc	tcgcccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcaacacgg	cccttctcat	ctcctgcatg	gtggggctgg	tctcgtcta	caagatgaag	1200
	agtgtgacca	agaagagtg	cttccacagc	cagatggagc	tcacaaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aaacagtctc	gctgactcca	gtgcatacat	gaactctggg	1320
50	gtctctctgc	ttctggccatc	acggctctcc	tcagtgggac	ctcccatgat	agactgggtg	1380
	ctbtgagtat	agcttcccca	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actgtgtcta	1440
	ggcaaaacccc	tgggagaggg	ctgctttggg	caggtgtggt	tgggagaggg	ctctcgggtg	1500
	gacaaaggaca	aaccbcaacc	tgtgacaaaa	gtggctgtga	agatgttgaa	ctcggaacga	1560
	acagagaaga	actgttcaga	cctgatctca	gaatgtggga	tgatggaagt	gatcgggaag	1620
55	tacaagaata	tcatcaacct	gctggggggc	tgcaacgcagg	atgggtccct	gtatgctcgc	1680
	ctggagatct	ccttcaaggg	caacctcgcg	gagtacctgc	ggccccggag	gcccaccagg	1740
	ctggaaatct	gctacaaccc	cagccacaac	ccagaggagc	agctctctcc	caaggacctg	1800
	gtgtcttgct	cttaccaggt	ggcccgaggg	atggagtatc	tggtcctcaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacac	tggcacggcag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tcgcacggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	accacaacgg	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcaaccgag	gcattatttg	acccggatcta	caccacacag	2040
	agtcatgtgt	ggtctcttgg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cgctcccca	2100

	tacccccgggtg	tgcctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggaggggtca	ccgcatggac	2160
	aagccacagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcattgcagtg	2220
	cctcaccaga	gacccacctt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcacctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	cccgacaccc	ggagctctac	gtgctctctc	ggggaggatt	ccgtctcttc	tcattgagccg	2400
	ctgcccgagc	agcctcgctc	gccccgacac	ccagccacgc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgcccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atcgccgctgc	tgtctggcctt	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgcctggggc	tccagtcctg	60
	tcctctggagg	cctctgaggga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccgag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tggggcggctg	180
	gagcgtgggtg	gccactgggta	caaggagggc	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggagggg	gccgcctaga	gattgcccag	ttcctacctg	aggatgtctg	ccgctacctc	300
25	tgcctgggca	gagctgctcat	gatcgctcct	cagaattctca	ccttgattac	agggtactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcctata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcattggagaa	aaaactgcat	480
	cgagtaacct	cggggaacac	cgtcaagttc	cgtgtccag	ctgcaggcaa	ccccacgcc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaaccgat	tggaggcatt	600
30	cggtcgccgc	atcagcactg	gagtcctcgt	atggagagcg	tgggtgccctc	ggaccggcgg	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgtagata	720
	gtgctggagc	ggctcccgcga	ccggcccatc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gcctgtgggt	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagcccaac	840
	atccagtggt	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgtcaag	tcctaaagac	tgcagacatc	aatagctcag	agggtggaggt	cctgtacctg	960
	cggaacgtgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatccgc	1020
	ctctctccac	agtcctcctg	gctcacgggt	ctgccagagg	aggacccccac	atgggaccga	1080
	gcagccgccgc	aggccaggtta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgtctcc	tgtctgtggc	caggctgtat	cgaggggcag	cgtcccaagg	cgcagacccc	1200
40	cgcccccggc	ccactgtgtca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggcccgaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttcgggcaa	gtcaagctca	tcctgggtac	gaggcgctgc	ttctctctcc	1320
	agcggccccc	ccttgcctgc	cggtcctcgt	agtcataatc	tacctctcga	cccaactatg	1380
	gagttccccc	gggacagcct	gggtgcttgg	aagcccttag	gcgagggtcg	tttgtgccag	1440
	tgatgtactg	cagaagcctt	tggcatggac	cctgccccgc	ctgacccaag	cagcactatg	1500
45	gccgtcaaga	tgtctcaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacat	ggctctggag	1560
	atggaggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tgcaactgct	ttgtgtctgc	1620
	accacgaag	ggcccccgtga	cgtgatcgtg	gagtgccgcg	ccaagggaag	cctgggggag	1680
	ttcctggagg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggctc	ttccggagct	1740
	gaggggccgc	ttctctctccc	agtcctgggt	ttctgcgctc	accagggtgc	ccgaggcatt	1800
50	cagtatctgg	agttccggaa	gtgtatccac	cggggacctgg	ctgcgccgaa	ttgtgtctgc	1860
	actgagagca	atgtgatgaa	gattgtgcac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaacag	caacggccgc	ctgcctgtga	attggatggc	gcccagagcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	ctlttggggat	cctgtctctg	2040
	gagatcttca	cctcgggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cggtggagga	gctgtctctg	2100
55	ctgctcgggg	aggggacatg	gatggaccga	cccccaacct	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtcgtga	cgcagcgcct	tcccagaggg	ctaccttcaa	cagactgggtg	2220
	gaggcgctgt	acaaggtctc	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttccgagcct	attccccctc	tgggtgggac	gccacgacga	ctctgctctc	cagcagattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccctc	ggcattggga	tccagctcct	tccctctcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

<400> 73
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgcacac cagttcgggg tacgagttaa agccaacctg 60
 cggcgggcgtc ggaagcgcta cgcctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctggac 120
 tttagcatcc agaactacac ggagaagtgt ggctgtgtacc actcgatgga ggcggtggcg 180
 agggcctcttc gcgtgtggga gcaggccacg ccctgtgtct tccaggaggt gccctatgag 240
 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
 caccggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtgtctttc tggcccaecg ctatttccct 360
 ggccccggcc tagggcgggg caccctttt gacgcagatg agccctggac cttctccagg 420
 actgacctgc atggaaaaaa cctcttctgt gtggcagtcg atgagctggg ccacggcggt 480
 gggctggagc atccacgcaa ccccaatgcc atcatggcg cyttctacca gtgggaaggac 540
 gttgacaact tcaactctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacgggtacc 600
 ccagacgggtc agccacgacc taccacgctt ctcccaactg tgacggccag cgaggcgagg 660
 cggcctgacct accggccgcc cggcctctcc cagccaccac cccaggtgag gaagccagag 720
 cggcccccac aagcggggccc cccagtccag ccccgagcca cagagcgccc cgaccagtat 780
 ggcccccaaa tctgcgcagg ggaacttgac acagtggcca tgcttcggcg ggagatgttt 840
 gtgttcaagg gcgcgtggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtctcgga ctaactccc 900
 atgccccatg ggcactctct gcgtgtctgt cccggtgaca tcaagtctgc ctacgagcg 960
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaaagt gacgcgtact ggcctcttcg agaagcgaa 1020
 ctggagcccg gctaccacaa gccgtgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
 attgacaggg ccatctgggt ggagccacaa ggcacacact tctcttcca agagcgagg 1140
 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccocaa gcccatcagt 1200
 gtctggcagg gtcctccctgc ctccctaaa gggcgctctc tgagcaatga cgcagcctac 1260
 acctactctt acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgctc gcggatggag 1320
 ccggctctac ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagaa cgtggagcca 1380
 ggcccccgat ggccccagct ggccccggcg ccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
 gggcgcgaca gcgcagagg gcacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccggggct 1500
 aacaaggaca ggggcacggc cgtgtgtgtg cagatggagg aggtggcagc gacggtgaa 1560
 gtgtgtgatg tctgtgtgcc actgctctgc tctgtggcct cactacgcg 1620
 ctgtgcgaga tgcagcgcaa ggtgtcgcca cgtgtctgc tttactgcaa gcgtctgctg 1680
 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

<400> 74
 atgatcttca toacattcag cactggaaga cgggttgatt tctgtcatca ttcgggggtg 60
 tttttctctg aaaccttgct ttggatttta tgtgtcatca tctgcggaac ggaagcagtat 120
 tttcaatgtg aggtttgggt acaaaagtac ggctaccttc cccgacatga cccaggaatg 180
 tcaagtctgc tctctgcaga gacctgcag tctgccttag ctgcatgca gcagttctat 240
 ggcattaaaca gtcacggaaa agtggacaga aacacaaatt ctaggtgatg aaagcccca 300
 tgcggtgtac ctgacacagc aagaggtatg tccaaatttc atattctgc aaagcgatat 360
 gcatgtacag gacagaaatg gcagcaaaag cacatcactt acagtataaa gaacgttaact 420
 ccaaaagtat gagacctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcttttga tgtgtggcag 480
 aatgttaact ccttgacatt tgaagaagtt cctacagtg aattagaaaa tgcacaaagt 540
 gatgtggata taacctattt ttttgcatct ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagagggag taatttttgc acatgcctac ttccctggac caggaaattg agagataact 660

	catttttgact	catatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aaatgactta	720
	ttctctgtag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgcacata	tgggtccatt	ttaccagtag	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgatttac	agggcatacoa	gaagatataat	ggctccacctg	acaagattccc	tcacactaca	900
5	agacctctac	cgacagtggcc	cccacacccg	tctattctctc	cggctgacccc	aaggaaaaat	960
	gcacaggccaa	aaacctccctg	gcctccaaac	ggcagaccct	ccatcccggg	gccaaacccc	1020
	aaacatctgtg	atgggaactt	taaacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagat	ggttttggctg	agtgagaac	aacagggtga	tggatggata	cccaatgcga	1140
	attacttaact	tctggcgggg	cttgccctcgt	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
10	gggaattttg	tgttcttttaa	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aaactctcaa	1260
	octggtttao	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccccta	tgtgttatga	1320
	tcagocattt	ggctgggagga	ogtgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatatttg	1380
	agatatagtg	aagaatatgaa	acaataggac	cctgggtatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
	aaagggtacg	ctgaatctcc	tcaggggaga	ttgtacaca	aagaaatgg	ctttaogtat	1500
15	ttctacaaag	gaaggagta	ttggaatttc	aaacaaccga	tactcaagg	agaacctgga	1560
	tatccaagat	ccatctccaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacata	gcccacacga	tgatgtagac	attgtcatca	aaactggata	caagccagc	1680
	actgtgaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcattctgg	ccttatggct	ccttgatttg	1740
	gtttacactg	tgttccagtt	caaggaggaa	ggaaaccccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824
	<210>	75					
	<211>	1818					
25	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	MT4MMP					
30	<310>	AB021225					
	<400>	75					
	atgcgcgccg	gcgacggccg	gggacccggc	cgcgcgcccc	caggcccgccg	actctcgccg	60
	ctgcgcgctg	tgccgctgcc	gctgtctgtg	ctgctggcgc	tggggacccg	cgggggctgc	120
35	gcccgcgcgc	aaacccgcgc	gcgcgcgcgc	gacctcagcc	tggagattgga	gtggctaaagc	180
	agggttcgggt	acctgcccc	ggctgacccc	acaaacgggc	agctcgacag	gcaagaggag	240
	ctgtctaaag	ccatcacagc	catgcagcag	tttggtggcc	tggagggccac	cggcatcctg	300
	gacgagccca	ccctggccct	gatgaaaacc	ccacgctgct	ccctcgacga	cctccctgtc	360
	ctgacccagc	ctcgcagagc	acgccaggtg	ccagccccc	agctaggaa	ccacacgaac	420
40	ctgtctggga	gggtcgccag	gttccacagg	gactcaacca	tggggacaga	cacggtgggt	480
	gcaactcagt	actacgccct	caaggtctgg	acgcacattg	cgccctgaa	cttccacgag	540
	gtggcgggca	gcacgcggca	catccagatc	gacttctcca	agggccgcca	taacacggcg	600
	taaccccttg	acacccggcg	gcaccgtgac	cacgctcttc	tcgcccgcca	ccacacacac	660
	gcccgggtaca	cccaacttaa	cgatgacgag	gcctggacct	tcgcctcttc	ggatgccca	720
45	gggattggaac	tgtttgcagt	ggctgtccac	gagtttggcc	agcactcttg	gttaagccaat	780
	gtggcgccgctg	caacactccat	catgcggccg	tactaccagg	gcccgggtgg	tgaacccgctg	840
	cgctacacggc	ccacccacga	ggacaagggt	cggtctggcc	agctgtacag	tgtgcgggag	900
	tctgtgtctc	ccacggcgca	gcccaggagg	cctccctgc	tgcggaggcc	ccagacaaac	960
	cggctacagcg	cccgcgcagc	gaaggacgtg	ccccacagat	gcagacctca	ctttgaogcg	1020
50	gtggccccaga	tcgggggtga	agcttctctc	ttcaaggcca	agtaactctg	cggctgtgacg	1080
	ggggacccgc	acctgggtgc	cttgcagccg	gcacagatgc	acagctcttg	gcccgggctgc	1140
	cgcgtgcacg	tggacacagc	ggacgcgggt	taagcagcca	acgtagagga	aggaataccg	1200
	ttctttaaag	gagacaggta	ctgggtgttc	aaggacaata	acgtgacctc	cctctgggoc	1260
	cgcccgctgt	cgaacttcag	cctcccgctc	ggcgccatcg	ggcgctacga	tgacacacag	1320
55	cacaatgaca	ggacttatct	ctttaaggac	cagctgtact	ggcgctacga	cccgacacag	1380
	aggcacatgtc	accccgccga	cccgcccgga	agccccctg	tcttccgttg	ccagggagctc	1440
	ctggacgagc	ccatgcgctg	gtccgacggg	gcctcctact	tcctccgttg	ccagggagctc	1500
	tggaaaagtgc	tggatggcga	gctggagggt	gcacccgggt	gcacccgggt	ccagggagctc	1560
	gactggctgc	tgtgtggaga	ctcacaggcc	gatggatctg	tggctcgccg	cgtggaagcg	1620
60	gcagaggggc	cccgcgcccc	tcacaggaca	catgaccaga	gcgcctcgga	ggagcgtgta	1680
	gaggtctgct	catgcaactc	tggggcatcc	tctcccccg	ggggcccgag	cccactggtg	1740
	gctgccacca	tgtgtgtgct	gctgccgcca	ctgtcaacag	gcgcctctgt	gacagggcc	1800

caggccctga cgctatga

1818

<210> 76
 <211> 1938
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT5MMP
 <310> AB021227

<400> 76
 atgcgcagga gccggggcgg ccgcgcgcgg ccggggccgc ccgcgcgcgc gccgcgcgcg 60
 ggccagggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
 ccgcgcctct gctgctccc gggcgccggc cgggcggcgg cggcgccggc gggggcaggg 180
 aaccgggcag cggctggcgg ggcggtggcg cgggcggcgg aggcggaggc gcccttcggc 240
 gggcagaaact gggtaaagtc ctatggctat ctgctccct atgactcagc ggcactctgc 300
 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttaagggtac 360
 ccggttcacgc gtctgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420
 gtccctgact acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgctatgc cctgactggg 480
 cagaagcgga ggcaaaaaca catcacctac agcatcaca actatacccc aaaagtgggt 540
 gagctagaca cgcggaaaagc tattcgccag gcttctgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
 ctgacctttt aagaggtgac ataccatgag atcaaaagtg accggaaagg ggcagacatc 660
 atgacctttt ttgctcttgg ttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
 ttctccggccc atgctactt cctgggccca gggattggag gagacaccca ctttgactcc 780
 gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cttgtggctc 840
 gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgaccccg cgccatcatg 900
 gcgcctctct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgcccacagg cgactccagg 960
 ggcatccaga agatctatg atccccagcc gagcctctgg agcccaaca ggcactccct 1020
 acactcccgc tcgcagagat ccactcaca tcggagagga aacacagagc cgactccagg 1080
 cccctccggc cgccccctgg ggaacggcca tccacacagg gcaacaaacc caacatctgt 1140
 gaacggcaat tcaacacagt ggcctctctc cggggcgaga gtgtgtctt taaggatcgc 1200
 tgggtctggc gtctgcgcaa taaccagagt caggagggct acccatgca gatcgagcag 1260
 ttctggaagg gctctgctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
 gtctcttcca aaggtgaaa gtattgggtg ttaaggagg tgaaggtgga gccctgggtc 1380
 cccacacgc tgggggagct gggcagctgt ttgcccgcgt aagcattga cacagctctg 1440
 cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaggcgc agcgtactg gcgctacagc 1500
 gaggagcggc gggcaccgga cctggctac cctaaggcca tcacctgtg taagggtcct 1560
 ccacaggctc cccaaggagc ctctatcagc aaggaaagat attacacctt ttctacaagg 1620
 ggcgcggact actgggaagt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgcg 1680
 aaacacctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
 cggctgcgcc aggaagcagt ggacatcat gtgacctaca acgatgtgct ggcctccgtg 1800
 aacgcctggt ccgtgtgcat cccctgcatc ctgtccctct gcatcctggt gctggtctac 1860
 accatcttcc agtccaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taaggcgcca 1920
 gtccaggaaat ggggtgtga 1938

<210> 77
 <211> 1689
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT6MMP
 <310> AJ27137

<400> 77
 atgcggctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgcctggcacc gcccgcgccg 60
 gccccgaagg cctcggcgca ggaactgagc actggtgtgc ctgctatggt tctgctatgt 120
 tacctgcgcg caaccacacc tgcacaggcc cagctgcaga gccctgagaa gtgtgcgatg 180
 gccatcaaa gttccagag gttcgcgggg ctgcccggaga ccggccgcag ggaccagggg 240

	acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccetg	tccttgcctg	acgtgctggg	ggtggcgggg	300
	ctggtcagcg	gggtogccg	gtaogetctg	agcggcagcg	tgtggaagaa	gcgaacccctg	360
	acatggaggg	taogetctct	ccccagagc	tcccagctga	gccaggagac	cgtgcgggtc	420
	ctcatgagct	atgcctgat	ggcctggggc	atggagctag	gcctccacatt	tcattgagtg	480
5	gatctcccoc	agggccagga	gcccagacat	ctcatgagct	ttgcocccgc	cttccaccaa	540
	gacagctaac	ctctcgacgg	gttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ctctggggag	600
	caccoccatc	ccggggacac	tcaatttgac	gatgaggaga	cttgagctctt	tgggtcaaaa	660
	gaacggcagg	ggacgcagct	gtttgcctg	gctgtccatg	agtttgccca	cgccctgggc	720
	ctggggccat	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccaggg	tcgggtgggc	780
10	gacccgtgac	agtacgcct	gtctcaggat	gaccgcgatg	cgcctcgagca	actctatggg	840
	aaggcgcccc	aaaccccaca	tgacaagccc	acaaggaaac	ctgggtctcc	tccgccccag	900
	cccccgccct	cgcccaacac	cagcccatcc	tcccccatcc	ctgatcgatg	tgaggggcaat	960
	tttgacgcga	tcgcccaacat	cagaggggaa	actttctctt	tcaaaaggccc	ctgggtctgg	1020
	cgctccagc	cctccgggaca	gctgggtctc	cgcgcagccg	cacggctgca	ccgctctctg	1080
15	gaggggctgc	ccgcgccagg	gaggggtggt	caggccgcct	atgctcgcca	ccgagacggc	1140
	cgaaatccct	tcctttacgg	gccccagttc	tgggtgttcc	aggacgggca	gctggagggg	1200
	ggggcgccgc	cgctccagga	gctggggctg	cccccgggag	aggaggtgga	cgccgtgttc	1260
	tcgtggccac	agaaagggaa	gacctacctg	gtccgcggcc	ggcagctact	gcgtacagac	1320
	gaggcgccgc	cgcgcggcga	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagcctctg	ggaaaggcgcg	1380
20	ccccctcccc	ctgacgatgt	caccgtcagc	aacgcaggtg	acacctactt	cttccaaaggc	1440
	gccactactc	ggcagcttcc	caagaacagc	agccggaccc	atcaagacgc	ccccagagcc	1500
	atggggccca	actggctgga	ctgccccgcc	cggagctctg	gtccccgcgc	ccccaggccc	1560
	cccaaggcga	cccccgctgc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagctcaa	cccgagccga	1620
25	ggacgttggc	ctgctcccat	cccgctgctc	ctcttggccc	tgctggtggg	gggtgtgacc	1680
	tcccgctga						1689
	<210>	78					
	<211>	1749					
30	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	MTIMP					
35	<310>	X90925					
	<400>	78					
	atgtctcccg	ccccaaagac	ctcccgttgt	ctcctgtctc	ccctgtctac	gctgggcacg	60
	ggctgtcgct	ctctcggtct	ggcccaaaag	agcagcttca	gcccgcgaag	ctctgtacag	120
40	caatatggct	acctgtctcc	cggggacctt	cgtaaccaca	cacagcgctc	accccaagta	180
	ctctcatgag	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagttaac	aggcaattgg	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaaggcg	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtgtggg	300
	gctgagatca	aggcccaatg	tccgaaggag	cgctacgcca	tccaggggtc	caaatggcca	360
45	caiaaaga	tcactttctg	catccagaal	lacaccacca	aggtggggca	gatgcaccac	420
	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttcccggtg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgctccgcg	480
	agggtccctc	atgcctacat	cogtgagggc	catgagaagc	agggccgacat	catgatcttc	540
	tttccggagg	gcttccatgg	cgacagcagc	cccttctgat	gtgaggcgcg	cttctctggc	600
	catcgctact	tcccgagccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccagcgctg	660
	tgagctgtca	ggaaatgagg	tctgaattgg	aatgacatct	tctctgtggc	gtgcaacagg	720
50	ctggggccatg	ccctggggct	cgagcatctc	agtgaccctc	ggcccatcat	ggagcgctgt	780
	taccagtgga	tggacacgga	gaatttttgt	ctgcccgatg	atgaccgcgc	gggcactcca	840
	caactttatg	gggggtgagtc	aggggttccc	accaagatgc	ccccctcaca	caggactacc	900
	tcccgccctt	ctgttctcga	taaacccaaa	aaccccacct	atgggcccac	catctgtgac	960
	gggaactttg	acacgcgtgg	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
55	tctctgcggg	tgaggaaata	ccaagtgatg	gatggatacc	caatggccat	tgccagatgc	1080
	tggcgggggc	tgactcgctc	catcaacact	gctacagaga	ggagagctga	caaatctgtc	1140
	tcttccaaga	gagacagcca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggtctaccc	1200
	aagcacatca	aggagctggg	cagaggctg	cctaccgaca	agctatgctc	tgctctcttc	1260
	tgatgcacca	atggaaagac	ctacttcttc	cgtgaaacaa	agtactacgg	tttcaacaga	1320
60	gagctcaggg	catgtgatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	aggagctcct	1380
	gagctctccca	gagggctcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcaactactt	ctacaaggag	1440
	aacaataact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagca	1500

gccctgaggg actggtatggg ctgcccctcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggaggcgg cggggcggtg gacgcggcgt 1620
 gcgtgggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cggtgggcct tcgagctctc 1680
 ttcttcagac gccatgggac cccacggcga ctgctctact gccacggttc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 <310> XM003647

<400> 79
 atggccggcg ccctcgctag cggcttgatc cggcagaagc ggacggcgcg ggagcagcac 60
 tgggacggcg cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatg ctctcccaaa gtgcgcgtct tcggccctca gaagcgcagg 180
 ttggcgcgcg aagatcccca gctcaagggt atagtaccga ggttatattg caggcaggcg 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttaactct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaataa ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gatataataa ggaaggcgaa 540
 gctatgaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgc ccatgtacgc agaaccatct ttgcctgatg ttggggaaac ggtcccgagg 660
 cctggggtga cgcacaagta aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcacaaca 720
 gtcaacaaga gtaagacac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gcccttgcgg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 ttcccgcctc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaaacg gggcttcttc 120
 ctggcgatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga cctccacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaaggag gtgtgctaac 240
 cgtttacctg ctatgaagga agatggagga ttactggcct ctaaaatgtg tacggatgag 300
 tgtttctctt ttgaacgalt ggaatctaata aactacaata cttaaccgtt aaggaaatc 360
 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagatata aacttgatc caaaacagga 420
 cctgggcaga aagctatata tttttctcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 <310> NM020638

<400> 81

	atgttggggg	cccgctcag	gctctgggtc	tgtgcttgt	gcagcgtctg	cagcatgagc	60
	gtcctcagag	gtcctcccaa	tgctctccca	ctgctcggct	ccagctgggg	tggcctgato	120
	cacctgtaca	cagccacagc	caggaaacagc	taccacctgc	agatccacaa	gaatggccat	180
	gtggatggcg	cacccatca	gacctctac	agtgcctga	tgatcagatc	agaggatgct	240
5	ggctttgtgg	tgattacagg	tgtgatgagc	agaagatacc	tctgcattga	tttcagagcg	300
	aacatttttg	gatcacacta	tttcgacccg	gagaactgca	ggttccaaca	ccagacgctg	360
	gaaaaagggt	acgacgtcta	ccactctcct	cagtatcact	tcttggtcag	tctgggcccg	420
	gcgaagagag	ctctctcgcc	aggcatgaac	ccaccccggt	actccaggt	cctgtcccgg	480
	aggaacgaga	tcctcccta	tcacttcaac	acccccatc	ccggcgggca	caaccggagc	540
10	gcgcaggagc	actcggagcg	ggaccccctg	aacgtgctga	agcccccggc	ccggatgacc	600
	ccggccccgg	cctcctgttc	acaggagctc	ccagcgcccg	aggacaacag	cccgatgccc	660
	agtgaaccat	taggggtggt	cagggcggtt	cgaagtgaaca	cgcacgctgg	gggaacggcg	720
	ccggaaggct	gcgcgccctt	cgccaagtcc	atctag			756
15	<210> 82						
	<211> 720						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20	<300>						
	<302> FGF3						
	<310> NM005247						
25	<400> 82						
	atgggcctaa	tctggctgct	actgctcagc	ctgctggagc	ccggctggcc	cgcagcgggc	60
	cctggggcgc	gggttgcggc	cgatgcgggc	ggcctgtggc	gcgtctacga	gcacctgggc	120
	ggggcgcccc	ggcgccgcaa	gctctactgc	gccacgaagt	accacctcca	gctgcacccc	180
	agcgcgccgc	tcacacggcag	cctggagaa	agcgctacga	gtattttgga	gataaacggca	240
30	gtggaggtgg	gcattgtggc	catcaggggt	ctcttctccg	ggcggtacct	ggccatgaac	300
	aagaggggac	gactctatgc	ttcggagcac	tacagcgccg	agtcgaggt	tgtggagcgg	360
	atccacgagc	tgggctataa	tacgtatgct	tcccggctgt	accggacggc	gtctagtacg	420
	cctggggccc	ccgcgcagcc	cagcgccgag	agactgtggt	acgtgtctgt	gaacggcaga	480
	ggccggcccc	gcaggggcct	caagaccgcg	cgcacacaga	agtcctccct	gttctctgcc	540
35	cgctgctgct	accacaggga	ccacgagatg	gtgcggcagc	tacagagttg	cgttcccaga	600
	ccccctggta	aggggggtcca	gcccgcagcg	cggcggcaga	agcagagccc	ggataacctg	660
	gagccctctc	acgttcaggc	ttcgagactg	ggctcccagc	tggaggccag	tgcgcactag	720
40	<210> 83						
	<211> 807						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> FGF5						
	<310> NM004464						
	<400> 83						
50	atgagcttgc	cctctctctc	cctctctctc	ttcagccacc	tgatctctcag	cgcttgggct	60
	cacggggaga	agcgtctcgc	ccccaaaggc	caaccgggac	ccgctgccac	tgatagggac	120
	cctataggct	ccagcagcag	acagagcagc	agtagcgcta	ttctctctcc	ttctgcctcc	180
	tctctccccg	cagctctctc	gggcagccaa	ggaaagtgct	tggagcagag	cagtttccag	240
	tggagccctc	ccggggcgccg	gaccggcagc	ctctactgca	gagtgggcag	cgtgttccat	300
55	ctgcagatct	accggatggt	caaagtcaat	ggatccccac	aagccaatct	gttaagtgtt	360
	ttggaataat	ttctctgtct	tcaggggatt	gtaggaatac	gaggagtttt	cagcaacaaa	420
	tttttagcga	tgctcaaaaa	agaaaacttc	catgcaagtg	ccaagttcac	agatgactgc	480
	aagtctcagg	agcgttttca	agaaaatagc	tataatactc	atgctctcag	aatacataga	540
	actgaaaaaa	caggcgggga	gtgggtatgt	gccctgaata	aaagaggaaa	agccaaacga	600
60	gggtgcagct	cccggtttaa	accccagcat	atctctacc	attttctccc	aagattcaag	660
	cagtcggagc	agccagaaat	ttctttccag	gttactgttc	ctgaaaagaa	aaatccacct	720
	agccctatca	agtcacaagat	tcctcttctc	gcacctcgga	aaaataccaa	ctcagtgaaa	780

tacagactca agtcttcgctt tggataa

807

<210> 84
<211> 649
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF8
<310> NM006119

<400> 84
atggggcagcc cccgcctccg gctgagctgc ctgctgttgc acttgetgggt cctotgctcc 60
15 caagcccacg taactgttca gtccctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
ctgggtgacgg atcagctcag cccgcgcctc atccggacct accaactcta cagcccgacc 180
agcggggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcatca agcccatggc agaggacggc 240
gaccctcttg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tccagtcgca 300
ggagccgaga cgggctctta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat ccgccaagagc 360
20 aacggcgaag gcaaggactg cgtcttcacg gagatgtgct tggagaacaa ctacacagcg 420
ctggacaatg ccaagtacga gggctggtag atggcttcca cccgcaaggg ccggccccgc 480
aagggtccca agacgcggca gcaccacgct gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgg 540
ggccaccaca ccaccagaga gaggctcgcc ttcgagttcc tcaactcccc gcccttcacg 600
25 cgcagctcgc gcggcagcaa gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

<210> 85
<211> 2466
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGFR2
<310> NM000141

<400> 85
atggtcagct ggggtcgctt catctgctgc gtctgtgtca ccatggcaac ettgtccctg 60
gcccgccctc ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc cagggggagtc gctagaggtg 180
cgctgcctgt gaaagatgac cgcgctgac agttgggact aggatggggt gcacttgggg 240
cccaacaatg ggaagctgct tattggggag tacttgaga taaaggcgcc cagcctaga 300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggaactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360
atgggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgcacg cgtggtgcg 420
gaagatcttg tcagtgaaga cagtaaacac aagagagcac catactggac caacacaga 480
45 aagatggaaa agcgtctcca tgctgtgctc gcgcccaaca ctgtcaagt ttccctgcca 540
gccgggggga acccaatgcc aacctgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtagca aaccagcact ggagcctcat tatgaaaagt 660
gtgttccatc ctgacaaggg aaattatacc tgtgtgtgtg agaataatg cgggtccatc 720
50 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgtatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
ggactgcggg caaatgcctc cacagtgggt cagctgtgtg tagagtttgt ctccaagtt 840
tacagtgtg cccagcccca catccagttg atcaagcagc tggaaaaaga cggcagtgaa 900
tacgggcccc accggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcggtgtg taacacccag 960
gacaaagaga ttgagttctc tatatttcgg aatgttaact ttgaggagct tggggaatat 1020
acgtgtcttg cgggtcaattc tattgggata tcttctcact ctgcatggct gacagtctctg 1080
55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actaactgga gatagcaatt 1140
tactgcatag ccaagtgctt aatgcctgt atggtggtaa cagtcatcct gctgcgaagt 1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacccaa 1260
cgatatcccc cggtgagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc ctgaactcc 1320
aacaccccgc tggtaggagt aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
60 gcagggtctc cagagtatga acttccagag gaccccaaat gggagtttcc aagagataag 1440
ctgacactcg gcaagccccg gggagaaggt tgcttggggc aagtgtgcat ggcggaagca 1500
gtgggaattg acaagacaaa gcccgaagg gcggtcacgc tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

	gatgatgccacagagaaaga	cctttcttgat	ctgggtgtcag	agatggagat	gatgaagatg	1620	
	atgtgggaacacaagaatat	cataaaacttt	cttggagcct	gcacacagga	tgggcccctc	1680	
	tatgtcatag	ctctaaaggg	aacctccgag	aatacctccg	agcccgagg	1740	
	caaccoggga	ctatgacatt	aacctgtgtc	ctgaggagca	gatgaccttc	1800	
5	aaggacttgg	tgctatgcac	ctaccagctg	gccagaggca	tgagtagctt	ggcttcccaa	1860
	aaatgtattc	atcgagattt	agcagccaga	aatgttttgg	taacagaaaa	caatgtgatg	1920
	aaaatcagcg	actttggaat	cgccagagat	atcaacaata	tagactatta	caaaaagacc	1980
	accaatgggg	ggcttccagt	caagtggatg	gctccagaag	ccctgtttga	tagagtatac	2040
	actcatcaga	gtgatgtctg	gtccttcggg	gtgttaatgt	gggagatctt	cactttaggg	2100
10	ggctcgccct	accaggggat	tcccgtagag	gaacttttta	agctgtctga	ggaaggacac	2160
	agaatgggata	agccagccaa	ctgcaccaac	gaactgtaca	tgatgatgag	ggactgtgtg	2220
	catgcagtg	ctcccagag	accaacgttc	aagcagttgg	tagaagactt	ggatcgaatt	2280
	ctcactctca	caaccaatga	ggaatacttg	gaactcagcc	aacctctcga	acagtatcca	2340
	cctagttacc	ctgacacaag	aagttcttgt	tcttcaggag	atgatctctg	tttttctcca	2400
15	gaccoccatgc	cttacgaacc	atgccttctc	cagtatccac	acataaacgg	cagtggttaa	2460
	acatga						2466
20	<210> 86						
	<211> 2421						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> FGFR3						
	<310> NM000142						
	<400> 86						
30	atggggcgccc	ctgcctgcgc	cctcgcgctc	tgccgtggcg	tggccatcgt	ggccggcgcc	60
	tctctcggagt	ccttggggag	ggagcagcgc	gtcgtggggc	gagcggcaga	agtcgccggc	120
	ccagagcccg	gccagcagga	gcagttggte	tccggcagcg	ggagtgtcgt	ggagctgaac	180
	tgtccccccg	ccgggggttg	tcccatgggg	cccactgtct	gggtcaagtg	tggcacaggg	240
	ctgtgctccct	cggagcgtgt	cagctgtggg	cccagcggcg	tcgaggtgtc	gaatgccctc	300
	cacgaggaact	ccggggccta	cagctgcccg	cagcggctca	cgcagccgct	actgtgccac	360
35	ttcagttgtc	gggtgacaga	cgtctcatcc	tccggagatg	acgaagacgg	ggaggacagag	420
	gctgaggaca	caggttgtga	cacagggggc	ccttactgga	cacggcccga	cggcatggac	480
	aagaaagctg	tgcccgctgc	ggccgccaac	accgtccgct	tccgctgccc	agccgctggc	540
	aaccccactc	cctccatctc	ctggctgaag	aacggcaggg	agtctccgcg	cgagcacccg	600
	attggaggca	tcaagctcgc	gcatacagac	tggagcctgg	tcatggaaag	cgtgggtccc	660
40	tccggagccg	gcaactacac	ctcgctcgtg	gagaaacaagt	ttggcagcat	ccggcagcagc	720
	tacacgctcg	acgtgttgga	ggcctccccg	caccggccca	tccctcaggc	ggggctcccg	780
	gccaaacaga	cggcggtgct	gggcagcgac	gtggagtctc	actgcaaggt	gtacagtacg	840
	gcacagcccc	acatccagtg	gctcaagcac	gtggagtgta	acggcagcaa	ggtggggccc	900
	gcaggccacac	ctacggttac	cgtgtccaag	acggcgggcg	ctaacaccac	cgacaaggagc	960
45	ctagaggttc	tctcttgca	caacgtcaac	tttgaggagc	cgggggagta	caactgcctg	1020
	gcggggcaatt	ctattgggtt	ttctcatcac	tctgctggc	ctgtgggtgct	gccagccggg	1080
	gaggaagctg	tggaggctga	cgaggcgggc	aggtgtgatg	caggcatcct	cagctcaggg	1140
	gtgggctctc	tctgttcat	cctggttggt	cgcggtgtga	ccgtctgcgc	cctgcgcagg	1200
	ccccccaaga	aaggcctggg	ctccccacc	gtgcacaaag	tctccccctt	cccgctcaag	1260
50	gcacagggtg	cctctggatc	caacgcgtcc	atgagctcca	acacacacct	ggtggcctac	1320
	gcaaggctgt	cctcagggga	ggggccccacg	ctgggccaatg	tctccgagct	cgagctgcct	1380
	gcgcagccca	aatggggagct	gtctcggggc	cggctgtacc	tgggcaagcc	ccttggaggag	1440
	ggctgcttcg	gccaggtggg	catggcggag	gccatcggca	ttgacaaggga	cggggccggc	1500
	aagcgtgtca	tctcttcggt	gaagatgctg	aaagacgagt	ccactgtacca	gagactgtgta	1560
55	gacctgggtt	ctgaga-tgga	gatgatgaag	atgatcggga	aaacaaaaaa	catcatcaac	1620
	ctgtcggggc	ctgcacagca	gggcggggccc	gtgtacgtgc	tggtggagta	gtcctaccag	1680
	ggtaaacctgc	gggagtttct	gcggggcgcg	cggccccccg	gctctggacta	ctcctctcag	1740
	acctgcagaag	gcggcaggga	gcagctcaac	tccaaggacc	tggtgtctct	gctggcagac	1800
	gtggcccggtg	gcatctgagta	cttggccttcc	cagaagtgtca	tccacaggga	ctctggctcc	1860
60	cgcgaatgtg	gttgtagcga	ggacaacgtg	atgaagatcg	cagactcgtc	ggcggccggg	1920
	gacgtgcaca	acctcgtacta	ctacaagaag	acaaccaacg	ggcggtctgc	cgtgaagtgc	1980
	atggcgctcg	aggcctctgt	tgaccaggtc	tacactcacc	agagtgcagct	ctggctctctt	2040

	ggggctcctgc	tctgggagat	cttcaogctg	gggggctccc	cgtaccccgg	catccctgtg	2100
	gaggagctct	tcaagctgct	gaaggagggc	cacgcgatgg	acaagcccg	caactgcaca	2160
	cacgacctgt	acatgatcat	gcgggagctg	tgccatgcgc	cgccctccca	gaggcccaac	2220
	tccaagcagc	tggttgaggga	octggacccg	gtccttaccc	tgacgtccac	cgacgagtae	2280
	ctggacctgt	cgggcgcttt	cgagcagtae	tcceccgggtg	gcacggagac	ccccagctcc	2340
	agctcctcag	gggacgaetc	cggttttgcc	cacgaectgc	tgccccccgg	ccccccagc	2400
	agtgggggct	cgcggaactg	a				2421
10	<210>	87					
	<211>	2102					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
15	<300>						
	<302>	HGF					
	<310>	E08541					
	<400>	87					
20	atgcagaggg	acaaaggaaa	agaagaaata	caattcatga	attcaaaaa	tcagcaaaaa	60
	ctacctaat	caaaatagat	ccagcactga	agataaaaa	caaaaaagtg	aatactgcag	120
	accaatgtgc	taatatgatg	actaggaaata	aaggactctc	attcacttgc	aaggcttttg	180
	tttttgataa	agcaagaaaa	caatgcctct	gggtccccct	caatagcatg	tcaagtggaag	240
	tgaaaaaaga	atttggccat	gaatttgacc	tctatgaaaa	caaaagactac	attagaaact	300
25	gcatactctg	taaaggacgc	agctacaagg	gaacagtatc	tatcactaag	atgaggatac	360
	aatgtcagcc	ctggagttcc	atgataccac	acgaacacag	ctttttgcct	tggagctatc	420
	ggggtaaaag	cctacaggaa	aactactgtc	gaaatccctg	aggggaagaa	gggggacctc	480
	gggtgtttcc	aagcaatcca	gaggtacgct	acgaagtctg	tgacattcct	cagtgttcag	540
	aagtgtgaatg	catgacctgc	aatggggaga	gttatcgagg	tctcatggat	catacagaat	600
30	caggcaagat	ttgtcagcgc	tgggatcatc	agacaccaca	ccggcacaaa	ttcttgccctg	660
	aaagatatcc	cgacaaggcc	tttgatgata	attattgcgc	caatcccgat	ggccagccga	720
	ggccatgggt	ctatactctt	gacctcaca	cccgctggga	gtactgtgca	attaaaaact	780
	gcgctgacaa	tactatgaat	gacactgatg	ttcctttgga	aaccaactgaa	tgcatccaa	840
	gtcaaggaga	aggctacagg	ggcactgtca	ataccatttg	gaatggaatt	ccatgtcagc	900
35	gtttgggattc	tcagttactc	cacgagcatg	acatgactcc	tgaaaatttc	aagtgcagg	960
	acctacgaga	aaattactgc	cgaatccag	atgggtctga	atcacccctg	tggttttacc	1020
	ctgalccaaa	catccagatt	ggctactgct	cccaaatctc	aaactgtgat	atgtccatg	1080
	gacaaagatt	ttatcgtggg	aatggcaaaa	attatatggg	caacttatcc	caaaacagat	1140
	ctggactaac	atgttcaatg	tgggacaaga	acatgggaaga	cttactatgc	catatcttct	1200
40	gggaacacga	tgcaagtga	ctgaatgaga	attactgcgc	aaatccagat	gatgatgtcc	1260
	atggaccctgt	gtgtccacgc	ggaaatccac	tcattcctgt	ggattattgc	atattttctc	1320
	gtttgtgaag	tgataccaca	ctcacaatag	tcaattttag	ccatcccgtg	atattcttgc	1380
	ccaaaaaggaa	acaatttgca	gttgttaaatg	ggatttccaac	acgaacaaac	ataggatga	1440
	tggttcagtgt	gagatacaga	aataaaacata	tctgcggagg	atcatgtata	aaggagagtt	1500
45	gtgtctcttac	tgacacagac	gttttccctt	ctcgagactt	gaagaattat	gaagcttggc	1560
	ttggaaattc	tgatgtccac	ggaagaggag	atgagaatg	caaacagggt	ctcaatgttt	1620
	cccagctgtgt	atatgcacct	gaaggatcag	atctggtttt	atccaggctg	gcccagcctg	1680
	ctgtctctgga	tgatttttgt	agtaogattg	atttacctaa	ttatggatgc	acaattctcg	1740
	aaaagaccag	ttgcagtgtt	tatggctggg	gctacactgg	attgatacac	tatgatggcc	1800
50	tattaccag	ggcacatctc	tatataatgg	atattagaaa	attgcagcag	catatccag	1860
	ggaaaggtgac	tctgaatgag	tctgaaatat	gtgctggggc	tgaaaaagatt	ggatcaggac	1920
	catgtgtgagg	ggatttatgtg	ggcccaactg	tttgtgagca	acataaaatg	agaatgggtc	1980
	ttggtgtcat	tgctctcgtg	ctgtgagtg	ccattccaaa	tcgtcctggt	atctttgtcc	2040
	gagtagacata	tatgtgcaaaa	tggtatcacaa	aaattatctt	aacattacatg	gtacccctgc	2100
55	ca						2102
	<210>	88					
	<211>	360					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
60							

<300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

5 <400> 88
 atgaagggcg tgagcccggt gcgcggtctg tacgaggcgg tgtgtgctct gtcggaacgc 60
 agtctggcca tgcgccgggg ccgaggggaag gcccgggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacagaca tgaaccactg ctactcccg ctcgggggaac tggtagccgg agtcccgaga 160
 ggcaactcagc ttgaccaggt ggaatcccta cagcggctca tcgactacat tctcgacctg 240
 10 caggtagtgc tggccgagcc agccctgga cccctgatg gcccccacct tccatccag 300
 acagccgagc tcactccgga acttgtctac tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
 <211> 743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> IGF2
 <310> NM000612

<400> 89
 25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgtctctca ccttcttggc ctctgcctcg 60
 tgcctgattg ctgcttacgc ccccaagtga accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggtctc tacttcaagc gcccgccaag ccgtgtgagc 180
 cgtgcagccg gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgaact ggccctctcg 240
 gagaactact gtgctacccc cgccaagtcc gagaggagcg tgcgacccc tccgacctg 300
 30 ctccgggaca acttcccag ataccocgtg ggcaagttct tccaatatga cactgggaag 360
 cagtcacccc agcgctcgcg caggggcctg cctgcctctc tgcgtgcocg ccgggggtac 420
 gtgctcgcca agtagctcga ggcgttcagg gagggcaaac gtcacgctcc cctgattgct 480
 ctacccaccc aagaccccc ccacgggggc gcccccacag agatggccag caatcggaag 540
 tgagcaaaac tgcgcgaagt ctgcagcccg gcgcacacat cctgcagcct cctctgacc 600
 35 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccagctcc cctcggggct 720
 tctcctgacc cagtcocctg gccccgctc cccgaacag gctactctcc tcggccacct 743
 ccatcgggct gaggaagcac agc

<210> 90
 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> IGF2R
 <310> NM000876

<400> 90
 50 atggggggcg ccgcggggcg gagccccac ctggggcccg ccccgggcgg ccgcggcgag 60
 cgcctctctg tctgtctgca gctgctgctg ctctgctgct ccccggggct caocgagcc 120
 cagggccccc cgttcccgga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
 aalgtacttt aataaatcaa catctgtgga agtggtgata ttgtccagta cggccatca 240
 agtctgttt gtatgcagca ctggaagaca cgcactatc attcagtggg tgactctgt 300
 55 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa cagtgagctg cagtgagctg tgaccagcaa 360
 ggccacaact cagagtccca gagcagcatt gcttctctgt gttgggaaaa cctgggaact 420
 cctgaatttg acagtccaac agaattgtgt cactactttg agtggaggag agtggaagcc 480
 tgcaagaagc acatatctaa agcaataaag gagtgccat gctatgtgt ttgatgaag 540
 ttgaggaagc atgatctcaa tctctgctat agccttagtg atctgagc cactggaacc 600
 60 tccgatcccg acacttctct attcatcaat gtttctgtag acatagacac actacgagac 660
 ccaggttcac agctggggcg ctgtcccccg ggcactgcog cctgctggt aagaggacac 720
 caggcgtttg atgtggccca gccccgggac ggactgaagc tggtagcga ggacaggtt 780
 gtcccgagtt acgtgaggga agagcgagga aagctagact ttgtgatgg tcacagccct 840

	gcgggtgacta	ttacatttgc	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaactc	900
	acagctaaat	ccaactgcgc	ctatgaaatt	gagtggatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattaccctgc	aaagtataaac	ttgttctctgc	agcggcgagc	agcaggatgc	ctccatagac	1020
	ctcacaccgc	ttgccacagag	cggaaggttca	tcctatattt	cgagtgtgaa	agaatatattg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgc	agaaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gttttcccaag	tgaaaaaagag	cgatacctct	caagtcacaa	cgacaggaga	ataccacaa	1200
	cgagacccctc	gatatttcgga	tggagacctc	accttgatat	attttggagg	tgtgtaatgc	1260
	cgatccgggt	ttcagcggag	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaaa	cacccagtaa	1320
10	gatgggaaag	gaacctcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcaacctact	cttcacatgg	1380
	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	ctctgcgtgc	caccgcagg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgttgagt	aggaaggcaa	ggaaacagag	aaagaacatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtctgtc	aggaaggcaa	ggcaccaggg	tgtcccgagg	acgcggcagt	gtgtgcagt	1620
	gataaaaaat	gaagtaaaaa	tttgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaagga	1680
15	aaatctcaac	tctcttatto	agatggtagt	gatttgtgtc	atggcaagaa	aataaaaact	1740
	aaatatcacac	ttgtattgcaa	gccaggtgat	ctggaaagtg	caccagtggt	gagaaacttc	1800
	ggggaaaggc	gttgccttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcgtt	ttgtgctgtc	1860
	agacagcaag	gggagaactg	cacggctctt	gaactccagg	caggggtttc	ttttgactta	1920
20	tcacctctca	caaaagaaaa	tgtgtccctat	aaagtgtaga	caaagaagta	tgaactttat	1980
	ataaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cgactcagg	agcctgccag	2040
	gtgcacaaag	gtgattgagaa	gaacttgaac	ttgggtctga	gttaatgcga	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgtatccaact	gaactacaga	ggcgccacac	ctataacaa	tgaagaagca	2160
	acacccagag	ctacgtctat	caacctttct	tgtgatcgag	acgcggagtg	ggagctccct	2220
25	gaatatcagg	aagagagtaa	ctccacctac	aacttccogt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
	ccggaggagc	ccctggaaatg	cgtagtgacc	gacccctcca	cgctggagca	ctacgacctc	2340
	tcacgtctgc	caaaactctga	aggtggcctt	ggagaaaact	ggtatgccat	ggacaaactc	2400
	ggggaaactg	tacogtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcgtgt	gaatccagtg	2460
	ccggctcgca	accgatattgc	atcggcttgc	cgatgaagt	atgaaaaag	tcagggtctc	2520
30	ttoactgtag	tgtgttccat	cgataactgt	ggaaatggca	agacggccgc	ggtggttgag	2580
	gacagcggca	gcctcctctc	ggaatactgt	aatgggtcgg	ccagccacc	cgatcgatgc	2640
	agacagacgc	catataccac	gaggaatcct	ctcgtctgca	ccagggcagc	gtatccagac	2700
	caccccatct	ttctctctaa	ctgggagtg	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggtc	2760
	gcctgtccca	ttcagacaga	gacggatata	gacagaggtt	gctctataag	ggatcccaac	2820
35	agtggtattt	tgttttaact	taactcccta	aacagttcgc	aaggataaa	cgctctcgcc	2880
	atttgggaag	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaaatgc	ctgtctgtgt	gaccatctct	2940
	ggaaaaacct	ctctctggct	tgaaggcaga	accacaaact	aagagctcaa	gaattggga	3000
	ccagcagaag	cgctcgggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggt	cttactcaact	3060
	ctgacctcaat	aaggggctct	ctctgccaaa	ggatcccgct	atgcttttat	cgctccgctt	3120
40	ttgttcaatg	atgattgttta	ctcagggccc	ctcaaatcc	tgcatcaaga	tatcgactct	3180
	gggcaagggg	tccgaataac	ttacttttag	tttgaaacgc	cgctggctgc	tgcttctctt	3240
	ccagtggaat	gcgaagtca	cgacctggct	ggaaatgagt	acagctgtct	gaccttaagc	3300
	acagtcagga	aaaccttgag	ggcctgttag	acctctgtgc	gtggagaaa	gaggacttct	3360
	tatttgagcg	tttgcaatgc	tctcctctac	attcctggat	gccaggcgag	cgactgggg	3420
45	tcttgcctag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtcagag	gagtcacca	3480
	gcgcggcgca	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgcaacagt	tgggaacacg	3540
	cgctctccca	ccaggatacc	gtttgagtg	gctcagata	cgggctcacc	agcatctcag	3600
	cttccagagt	gttgtgagta	cggttttact	tgggaactg	tgggaagcgt	tccggtgttc	3660
	agagtgggaag	gggacaactg	tgaagtgaaa	gacccaagtt	gtggcaact	cttactcactg	3720
50	aagccctcgt	gcctccaaga	caccatcgtg	agcgcgtggc	aatacactta	ttacttccgg	3780
	gtctgtggga	agctttctct	agacgtctgc	ccacacagtg	acaagtgtaa	ggtggctctc	3840
	tcagtgtcagg	aaaagccggg	accgcaggga	tttccacaa	tggcaggtgt	ccctgactgc	3900
	aagctcaact	atgaaaattg	cttgttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	gacttgccat	3960
	aaggttttat	agcgcctcac	agocactctc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcgggca	4020
55	gtattttctac	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	ctcgtggca	cgactatgcc	4080
	tgccacactct	tcgacttgac	tgaattgttca	ttcaaaagtg	gggctggcag	ctccttcgac	4140
	ctctctctcc	tgtcagaagta	cagtgacaac	tgggaagcca	tcactgtgca	gggggaccgc	4200
	gagcactacc	tcatcaatgt	ctgcaagttc	ctggccccgc	aggctggcac	tggagcgtgc	4260
	ccctccagaag	ccgcgcgtgt	tctgctggct	ggctccaagt	ccgtgaaagt	cgactgaagta	4320
	agggcaggag	ctcagtgga	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggacttcgaa	aaagtcaacc	accatccgat	ctagcttcag	cgagagacca	4440
	gtgaacttcca	ggcccatgtt	catcagcgcc	tggaggagct	gtgagtacca	cttgcgtcgg	4500
	ccccacagca	cagctctgtc	catgaagagc	acagagcatg	atgactcgca	ggtcaccaac	4560

	ccaagcacag	gacacctgtt	tgatctgagc	tccttaagtg	gcaggcgagg	attcacagct	4620
	gcttacacag	agaaggsggt	gggtttacatg	agcatctgtg	gggagaatga	aaactgcctc	4680
	cctggcgctg	ggcgctgcctt	tggacacagc	aggattagcg	tgggcgaaggc	caacaagagg	4740
	ctgagatacg	tggaccaggt	cctgcagctg	gtgtacaagg	atgggtcccc	ttgtccctcc	4800
5	aaactccggc	tgagctataa	gagtgctgatc	agtttctgtg	gcaggcctga	ggcgaggcca	4860
	acaaatcgcc	ccatgctcat	ctccctggac	aagcagacat	gcactctctt	cttctccctg	4920
	cacacgcgcg	tggcctcgga	gcaagcgacc	gaatgttccg	tgaggaaatgg	aagctctatt	4980
	gttgactctgt	ctccctctat	tcategcact	gggtgtatg	aggcttatga	tgagagtgag	5040
	gatgatgcct	ccgataccaa	ccctgatctt	tacatcaata	tttgtcagcc	actaaatccc	5100
10	atgcacgcag	tgcctgtcc	tgcgggagcc	gctgtgtgca	aagtctctat	tgatgggtccc	5160
	cccatagata	tgggcccggg	agcaggacca	ccaatactca	atccaatagc	aaatgagatt	5220
	tacttgaatt	tgaagaagcag	tactccttgc	ttagcggaca	agcatttcaa	ctacacctcg	5280
	ctcatcgctg	ttcaactgtaa	gagaggtgtg	agcatgggaa	cgcttaagct	gttaaggacc	5340
	agcgagtcgc	actttgtgtt	cgaaatggag	actcctgtcg	tctgtcctga	tgaagtggag	5400
15	atggatggct	gtacctcgac	agatgagcag	ctcctctaca	gcttcaactt	gtccagcctt	5460
	tccacagaca	cccttaaggt	gactcgcgac	tcgcgcacct	acagcgttgg	gggtgcctcc	5520
	tttgcagtcg	ggccagaaaca	aggaagctgt	aaggacggag	gagtcctgtc	gctctcagcc	5580
	accaaggggg	catctcttgg	acgggtgcaa	tcaatgaaac	tggaattacag	gcaccaggat	5640
20	gaacggctgt	cttttaagtt	cgtgaatggt	gatcgttgcc	ccacagaaac	cgatggagcc	5700
	gtccctctgt	tcttccctct	catattcaat	gggaagagct	acagagagtg	catcataagag	5760
	agcaggcgga	agcgtgtgtg	tagcacaaat	gcggagctac	acagagacca	cgagtggggc	5820
	tctcgcagac	actcaaaacag	ctaccggaca	tccagcataa	tatttaagtg	tgaatgaagt	5880
	gaggacattg	ggagggccaca	agttcttcagt	gaagtgcgtg	gggtgtgatg	gacatttgag	5940
25	tggaatacaa	aagttgtctg	ccctccaaag	aagttggagt	gcataatctg	ccagaaacac	6000
	aaaacctcacg	actctgcgtg	gctctcctct	ctcacccggt	cctggctccct	gggtccacac	6060
	ggagtctcgt	actatataaa	tctgtgccag	aaaatatata	aaggggccct	gggtcgtcct	6120
	gaaggggcca	gcatttgtag	aaggaccaca	actgggtgag	tccaggtcct	gggaactggt	6180
	cacacgcaga	agctgggtgt	cataggtgac	aaagtgtgtg	tcacgtactc	caaaagttat	6240
30	ccgtgtgagt	gaaataagac	cgcactcctc	gtgatagaat	tgacctgtac	aaagacgggt	6300
	ggcagacctg	cattcaagag	gtttgatata	gcagactgca	cttactactt	cagctgggag	6360
	tcccggtcgt	ctcgcgcgtg	gaagcctcag	gaggtgcagg	tggtgaaatg	gaccatcacc	6420
	aacctataaa	atggcaagag	cttcagcctc	ggagatatct	attttaagct	gttcagagcc	6480
	tctggggaca	tgaggaccaa	tggggacaac	tacctgtatg	agatccaact	ttctccatcc	6540
35	acaagctcca	gaaccgccgc	gtgctctgga	gccacaatat	gccaggtgaa	gcccaacgat	6600
	cagcactcca	gtcggaagt	tggaaacctc	gacaagacca	agtaactact	tcaagaccgc	6660
	gatctcgatg	tctgttttgc	ctcttctctc	aagtcggcaa	aggataagac	caagctctgt	6720
	tcttcacaca	tcttcttcca	ctgtgacctc	ctggtggagg	acgggatccc	cgagtctcag	6780
	cacgagactg	cgactgccca	gtacctcttc	tcttggtaca	cctcagccgt	gtgtcctctg	6840
40	gggtgtgctg	ttgacagcga	gaatcccggg	gacgacggcg	agatgcacag	tgagctgtca	6900
	gaacggagag	agcgagctcg	cgcggtgctc	agcctgctgc	tgtgtgocgt	caactctgac	6960
	ctgctggccc	tgttctctca	caagaaggag	aggaggggaaa	cagtgataag	caagctgacc	7020
	acttgcgtga	ggagaagtcc	caacgtgtcc	tacaaaact	caaaggtgaa	taaggaagaa	7080
	gagacagctg	agaaatgaac	agagtgctgt	atggaaagaga	tccagctcgc	cttccacagg	7140
45	caggggaaag	aaagggcagg	gaacggccat	attaccacca	agtcacagaa	agccctcagc	7200
	tccctgcactg	gggatgacca	ggacagtgag	gatgaggttc	tgaccactcc	agaggttgaa	7260
	gttcaactcg	gcaggggagc	tggggcagag	agctccacc	cagtgagaaa	cgcacagagc	7320
	aatgcctctc	aggagcgtga	ggacgatagg	tggggctcgt	tcagggtgta	gaaggcgagg	7380
	aaagggaaat	ccagctctgc	acagcagaag	acagtgagct	ccaccaagct	gggtgctctc	7440
50	catgacgaca	gcgacgagga	ctcttccac	atctga			7476

<210> 91
 <211> 4104
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> IGF1R
 <310> NM000875

<400> 91
 atgaagctgtg gctccggagg agggctcccg acctcgtgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gcccgcgtct	cgcctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atccctgctca	totccaaggc	cgaggactac	cgacgctacc	gcttccccc	gctcacggctc	240
	atctacaggt	actctgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggtctatccg	cgctctggaaa	ctctctctaca	actacgcctc	ggctcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaaggga	tattgggctt	tacaacctga	ggaaacattc	ctcgggggcgc	420
	atcaggagt	agaaaaatcg	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggagct	gtccctgtatc	480
	ctggatcgcg	tgctccaata	ctacattgtg	gggaataaag	ccccaaagga	atgtggggagc	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caaccaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgcccaag	cacgtgtggg	660
	aaagggggcgt	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccocg	agtgctctgg	cagctgcagc	720
	gcgcctgacca	acgacacggc	ctgtgtagct	cgcgccact	actactatgc	cgtgtctgtg	780
	gtgacctgct	gcggccccaa	cacctacagg	tttgagggct	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgccca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	acgggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgca	tgcaggagtg	ccctctgggc	ttcatccgca	agggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcactctct	ttgaaggtcc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaaagaa	aacaaaagac	1020
	attgatctct	gtactctcgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccactctcaa	gggcaatttg	1080
	ctcatataca	tcggacgggg	gaataaacat	gctctcagag	tgaggaaact	catggggctc	1140
20	atcagagtggt	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgctcttgt	ctccttgttc	1200
	ttctccataaa	acctctgcct	catctcagga	gaggagcagc	tgaagaggaa	ttactctctc	1260
	taagctctgac	acaaccagaa	cttgacagca	ctgtgggact	ggagaccattc	caacctgacc	1320
	atccaaagcag	ggaaaatgta	ctttgtcttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcactggagg	aagtgcacgg	gactaaaagg	cgccaaaagc	aaaggggagc	caaccacagc	1440
	aacaacagggg	agagagccct	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atctcacctc	caccaccagc	1500
25	tcgaagaatc	gcactcatcat	aaacctggcac	cggtacocgc	ccctcgactc	caggagatctc	1560
	atcagctctca	ccgtttacta	caaggagaagc	ccctttaaga	atgtcacagca	gtatgtatgg	1620
	caggagtctca	cgggctccaa	cagctggaaac	atgggtggacg	tggaacctccc	gcccaaccaag	1680
	gacgtggagac	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtccaaagctg	tgacctccac	catgggtggag	aacgaccata	tcctgtgggc	caagagtggag	1800
30	atcttgtaca	ttctgcacaa	tgctctcagtt	ccctccactc	ctctggagct	ctcttcagca	1860
	ctgaactctt	ctctctcagtt	aatcgtgaag	tggaacctcc	ccctctgccc	caacggccaac	1920
	ctgagttact	acatttgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactcgt	ccaaagacaa	aatcccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	ctactcagatt	2040
35	gaggaggtca	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggt	gggagaaagg	gccttctgctg	2100
	gcctgcgccca	aaactgaagc	cgagaagcag	cccgagaagg	aggaggtctga	ataccgccaa	2160
	gtctttgaga	atttctcgca	caactccatc	tttgtgccca	gacctgaaag	gaagcggcaga	2220
	gatgtcatgc	aagtgcccaa	caccaccatg	tcagccgcaa	gcaggaaacac	caaggccgca	2280
	gacacctaca	acatcacccga	cccggaagag	ctggagacag	agtaaccttt	ctttgagagc	2340
40	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tetaaccttc	ggccttttacc	attgtacagc	2400
	atcgatatcat	acagctgcmaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacctc	2460
	gtctttcgaa	ggactatgcc	cgcaagaagg	gcagatgaca	ttctctgggc	agtgacactgg	2520
	gagccaaagg	ctgaaaactc	caatctttta	aagtggccgg	aaactgagaa	tcccaatgga	2580
	tgatgtctaa	tgtatgaagt	aaaaatcggg	tcaacaagtg	aggatcagcg	agatctgtgtg	2640
45	tcacagacag	aaatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accgcttaaa	cccggggaaac	2700
	taccagacag	ggattctaggc	cacatctctc	ctcgggaagt	ggtctgtggac	agatctgtgtg	2760
	ttctctcatg	tcaggcccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccactctgt	catcgctctg	2820
	cccgctcgct	ttctgttgat	cgtgggaggg	ttgggtgatta	tgctctacgt	cttccataga	2880
	aagagaataa	acagcaggct	ggggaatgga	gtgtctgtatg	ctctcttgaa	cccgaggatc	2940
50	atgcagcgtc	ctgatgtgta	cgttctcagt	gagtgggagg	tggtcgggga	gaagatcacc	3000
	atgagccggg	aacttgggca	ggggctgctt	gggattgtct	ttgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtgggtgaaa	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgacagc	3120
	atgcgtgaga	ggatgtgatt	tctcaacgaa	gctctgtgta	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtgtgtg	gactgtctgg	tgtgtgtctc	caaggccagc	caacacttgt	catcatggaa	3240
55	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaaagttc	ctccggtctc	tgagcccaaga	aatggagaaat	3300
	aatccatctgc	tagcacctcc	aagcctgagc	aaagatgatt	agatggccgg	agagatlgca	3360
	gacgcgcatg	ctatacctca	cgccaataag	ttcgtccaca	gagacattcc	tgccgggaat	3420
	tgcatttgtat	cogaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatctc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggagcc	aaagggctgc	tgcccgctgc	ctggatgtctc	3540
	ctctgactccc	tcaaggatgg	agttcttacc	acttactacc	acgtctggtc	cttcggggctc	3600
60	gtccctctggg	agatgcgccac	actggccgag	cagcctctcc	agggtctgtc	caa cgagcaaa	3660
	gtccttctgct	tgctcatgga	ggggcgccct	ctggacaacg	agacacaactg	tctctgacatg	3720
	cgttttgaaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatggggcc	ttccctctcgt	3780

	gagatcatca	gcagcatcaa	agaggagatg	gagcctggct	tccgggaggt	ctcctttctac	3840
	tacagcgagg	agaaacaagct	gcccgagccg	gaggagctgg	acctggagcg	agagaacatg	3900
	gagagcgctcc	ccctggagccc	ctcggcctccc	tcgtctctccc	tgccactgcc	cgacagagac	3960
	tcaggacaca	agcccgagaa	cgcccccggc	cctgggggtgc	tggtctctcc	cgccagcttc	4020
5	gacgagagac	agccttacgc	ccacatgaac	ggggggccgca	agaaacgagcg	ggccttgccg	4080
	ctgccccagt	cttcgacctg	ctga				4104
10	<210> 92						
	<211> 726						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> PDGFB						
	<310> NM002608						
	<400> 92						
20	atgaatcgct	gctggggcgt	cttctgtctc	ctctgtctgt	acotcgctct	ggctcagcgcc	60
	gagggggacc	ccattctccga	ggagcttlat	gagatgtctga	gtgacacatc	gattccgctcc	120
	tttgatgac	tccaaacgct	gctgtcacgga	gaccccgag	aggaagatgc	ggcccgagttg	180
	gacctgaaca	tgacccgctc	ccactctgga	ggcgagctgg	agagacttggc	tcgtggaaga	240
	aggagcctgg	gttccctgac	cattgtctgag	ccggccatga	tcgcccagtg	caagaocgoc	300
	accgaggtgt	tcgagatctc	ccggcgctcc	atagaccgca	ccaacgccaa	cttctctggtg	360
25	tgggccgccc	gtgtggaggt	gcagcgctgc	tcgggctgct	gcaacaaacg	caactgtcag	420
	tgccgcccga	cccaggtgca	gctgcagact	gtccaggtga	gaaagatoga	gatttgtgcgg	480
	aagaagccaa	tctttaagaa	ggccacgggt	acgtctggaag	accacctggc	atgcgaagtgt	540
	gagacagttg	cagctgcacg	gcctgtgacc	cgaagcccg	gggggtcccca	ggagcagaga	600
	gccaaaacgc	cccaaacctg	ggtgaccatt	cggaacgggtc	gagtcgcgcg	gccccccaag	660
30	ggcaagcacc	ggaaattcaa	gcacacgcac	gacaagaacg	cactgaagga	gacccttgga	720
	gcctag						726
35	<210> 93						
	<211> 1512						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
40	<302> TGFbetaR1						
	<310> NM004612						
	<400> 93						
45	atggaggcgg	cggtcgctgc	tcggcgctcc	cggtcgctcc	tcctctgtgt	ggcgggggcg	60
	ggggggcgcg	cgggcgcgct	gctcccgggg	gcgacggcgt	tacagtgttt	ctgcacaccc	120
	tgtaacaaag	acaattttac	ttgtgtgaca	gatgggctct	gctttgtctc	tgtaacagag	180
	accacagaca	aagtattaca	caacagcatg	tgtatagctg	aaattgaact	aatttcctga	240
	gactacacgt	ttgtatgtgc	acccctctca	aaaactgggt	ctgtgactaac	acaatattgc	300
	tgcaactcag	accattgtcaa	taaaatagaa	cttccaaacta	ctgtaaagtc	atcacctggc	360
50	cttggtctctg	tggaactggc	agctgtcatt	gctggaccag	tgtctcttgt	ctgcattctca	420
	ctcatgtttga	tggtctctat	ctgcacacac	cgcaactgtca	ttccacatcg	agtgccaaat	480
	gaagagagac	ctcatctaga	tcggccctttt	atttcagagg	gtactacgtt	gaaagactta	540
	atttatgata	tgacaaacgc	aggttctggc	tcagggtttac	cattgtctgt	tcagagaaca	600
	atttcgagaa	ctatgtgttt	acaagaaagc	attggcaaaag	gtcgatttgg	agaagtgttg	660
55	agaggaaagt	ggcgggggaga	agaagtgtgt	gttaagatat	tctctctctg	agaagaacgt	720
	tcgtgtgttc	gtgaggcaga	gatttatcaa	actgtaattg	tacgtcatga	aaacatcctg	780
	ggatttatag	cagcagacaa	taaaagacaat	ggtaacttga	ctcagctctg	gttggtgtca	840
	gattatcatg	agcatggatc	ccctttttgat	tacttaaaaca	gatacacagt	tactgtggaa	900
	ggaatgtata	aaactgtctc	gtccacggcg	agcggtcttg	cccatcttca	catggagatt	960
60	gtgtgtaccc	aaggaaaagc	agccattgct	catagagatt	tgaaatcaaa	gaatatcttg	1020
	gtaaaagaag	atggaacttg	ctgtattgca	gacttaggac	tggcagtaag	acatgatcca	1080
	gccacagata	ccattgatat	tgctccaaac	cacagagtgg	gaacaaaag	gtacatggcc	1140

	cctgaagttc	togatgattc	cataaaatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgtcgcac	gatgttccat	tggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgatcctt	ctgacccatc	agttggaagaa	1320
	atgacaagaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcaccaacag	atggcagagc	1380
5	gtgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggtcta	cagcatcgcc	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagcta	acagggaagc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
20	<400> 94						
	atgcagagca	aggtgctgct	ggcgcgcgc	ctgtggctct	gcgtggagac	cggggcgccc	60
	tctgtgggtt	tgccatagtg	ttctcttgat	ctgccaggcg	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaattt	aggtcaatca	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggactctggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtgccagt	gagcaaggcg	tggaggtgac	tgaggtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcaaat	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtctc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tggtcaagat	360
	tacagatctc	cattttatgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactbag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gcttttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctctctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tatagatttt	atgatgtggt	tctgagtcgc	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
	aagcttgtct	taaatgttac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaacccag	840
	ctctgggagt	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aaccggaggt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	ttgttcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccccccca	1080
	gaataaaatt	ggatataaaa	tggaaatccc	cttgagttcca	atcacacaa	taaaagcggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtgaa	agagacacag	gaaattcac	tgactctcct	1200
40	accaatcccc	tttcaaaaga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctgggtgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaatgc	tctaactctc	cctgtggatt	cgccaccagt	cgacttccca	1320
	caaacgctga	catgtaccgt	ctatgccatt	cctccccgcg	atcacatcca	ctggatttgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaacccatca	1440
	cttgttgaag	aatggagaa	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcatt	ttgctctaact	tgaaggaaaa	acaaaaactg	taactacct	tgttatccca	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcggcta	acaaagtctg	gagaggagag	1620
	aggggtgact	cttccacgtg	gaccaggggg	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgactgcagc	1680
	cccaactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcaactgag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccaacgctc	ctgccaatcc	cttgtgggag	gtttgcccca	1800
50	ctctgtttgg	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaaat	acacactgtt	ctctaaagac	1860
	acaaattgac	tttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgctctg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggctgc	cgactctaca	1980
	gtctcctgagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaactcagc	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tgaagagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gtacatgtgg	2100
55	ttttaaagta	atgagacctc	tgtagaagac	tcagggaattg	tattgaagga	tgggaacggc	2160
	acactcacta	tcgcgagagt	gagggaaggag	gacgaaggcc	tctcacatgc	ccagggaaagc	2220
	agtgctcttg	gctgtgcaaa	agtgagggca	tttttcataa	tagaaggctc	ccaggaaaaag	2280
	acgaactctg	aaatcattat	tctagtggcc	acggcggtga	tgccatgttc	ctctctgtca	2340
	cttcttgttca	tcactcctacg	gaccgttaag	cggggcaaatg	gagggggaat	gaagcagcgc	2400
60	tacttgttcca	tgtctcatgga	tccagatgaa	ctccattggg	atgaacactg	tgacagactg	2460
	ccttatgtatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagcttagg	taagcctctt	2520
	ggccctgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	cgagatgctc	ttggaaatga	caagacagca	2580

	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattggctc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctcaggtg	cctgtaccac	gccaggagg	coactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaaaac	tgctccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aattgtgtcc	ctacaagacc	2820
5	aaaggggcac	gattccogtca	agggaagac	taogttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cgggccttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtcctctca	gtgattgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctcg	3000
	accttggagc	atctcatctc	ttacagcttc	caagttggcta	aggcgatcca	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaataa	tcctcttato	ggagaagaac	3120
10	gtgggtaaaa	tctgtgaact	tggtctggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agatattgtc	3180
	agaaaaaggag	atgctgcctc	ccctttgaaa	tggaatggcc	cagaaaaaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tcacagagtga	cgtctggctc	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300
	ttaggtgctt	ctccatctcc	tggtgttaaag	attgatgaag	aatttttagt	gcgattgaaa	3360
	gaagggaact	gaatgagggc	ccctgattat	actacacac	aaatgtacca	gacctgtctg	3420
15	gactgctggc	acggggagcc	cagtcagaga	ccacgctttt	cagagtttgt	ggaacatttg	3480
	ggaaatctct	tgcaagctaa	tgctcagcag	gatggcaaa	actacattgt	ctctcgata	3540
	tcagagactt	tgagcatlga	agaggattct	ggactctctc	tgctactcct	acctgtttcc	3600
	tgtatggagg	aggagggaat	atgtgacccc	aaatctcatt	atgacaacac	agcaggatgc	3660
20	agtcagatc	tgacagaac	taagcgaaag	agcggccttg	tgagctgtaa	aaacatttga	3720
	gatatccctg	tagaagaacc	agaagtaaaa	gtaatcccg	atgacaacca	gacggacagt	3780
	ggatgtgggt	ttgctccaga	agagctgaaa	actttggaaa	acagacaacca	attactctca	3840
	tcctttgggtg	gaatgggtg	cagcaaaaag	aggggattctg	tggaatctga	agggctcaaa	3900
	cagacaagag	cggtaccagtc	cggatatcac	tcctgatgaca	cagacacccc	cgtgtactcc	3960
25	agtgaggga	cagaaacttt	aaagctgata	gagattggag	tgcaaacccg	tagcacagcc	4020
	cagatttctc	agcctgactc	gggg				4044
	<210>	95					
	<211>	4017					
30	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	Flt1					
35	<310>	AF063657					
	<400>	95					
	atgggtcagct	actgggacac	cggggctcctg	ctgtgcgcgc	tgctcagctg	tctgcttctc	60
40	acaggatgata	tgctcaggttc	aaaattaaaa	agctctgaac	tgagttttaa	agccacccag	120
	cacatctatgc	aagcaggcca	gacactgcatt	ctccaatgca	gggggggaag	agccctataa	180
	tggtcttttgc	ctgaattgggt	gagtaaggaa	agcgaaaggc	tgagcatgac	taacatctgc	240
	tgtgtgaagaa	atggcaaaaa	attctgcagt	actttaacct	tgaacaacgc	tcaaggcaac	300
	cacactcctgt	ctctacagctg	caaatatcta	ctgtgtacct	cttcaaaagg	gaaggaaacca	360
45	gaatctgcctg	tctatattatt	tattagtgtat	acaggttagac	ctttcgtaga	gatgtacagt	420
	gaattccccc	aaattatata	catgactgaa	ggaaaggagc	tcgtctattc	ctgccgggtt	480
	acgtcaacta	acatcaactgt	tactttaaaa	aagtttccac	ttgaacactt	gatccctgat	540
	ggaaaaacga	tattctggga	cagtagaaa	ggcttcatac	tatcaaatgc	aacgtacaaa	600
	gaatagaggg	ttctgacctg	tgaagcaaca	gtcaatgggc	atttgtataa	gacaaactat	660
50	ctcacacata	gacaaaacaa	tacaatcata	gatgtccaaa	taagcacacc	acgcgccagt	720
	aaattactta	gaggccatcc	tcttgtctct	aattgtactg	ctacacactc	cttggaacag	780
	agagttccaa	tgacctggag	ttacacctgat	gaaaaaaata	agagagcttc	cgtaagggga	840
	cgaaattgacc	aaagcaaatc	ccatggccaac	atatctctca	tgattctttac	tattgacaaa	900
	atgcagaaca	aagacaagg	actttataact	tgtcgtgtaa	ggagttgacc	atcattcaaa	960
55	tctgtttaaca	ctctcagtgca	tatatatgat	aaagcattta	tcactgtgaa	acatcgaaaa	1020
	cagcagctgca	ttgaacaacgt	agctggcaag	cggtcttacc	ggctctctat	gaaagtgaag	1080
	gcatttccct	gcgcgggaagt	tgtatgggtta	aaagatgggt	tcgtctgcac	tgagaaatct	1140
	gctcgtcatt	tgactcgtgg	ctactcgttta	attatcaagg	acgttaactg	agaggaatga	1200
	gggaattata	caatcttgct	gagcataaaa	cagtcacaa	gttttaaaaa	acctactgcc	1260
	actctcaattg	tcaattgtgaa	accocagatt	taacgaaaag	ccgtgtcatt	gtttccagac	1320
60	ccgggtccatt	accocactggg	cagcagacaa	actcctgact	gtacgcata	tggattccct	1380
	caactctcaa	tcaagtgggt	ctggcacccc	tgtaaacata	atcattccga	agcaaggtgt	1440
	gactctttggt	ccaataatga	agagtccttt	atcctggatg	ctgacagcaa	catgggaaac	1500

	agaatttgaga	gcatacactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	acctgtgtgtg	tggtcgactcc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttggggactg	tggaagaagaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaag	tggtgttcat	1680
	gttaactttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aacttcttat	acagagacgt	tacttggatt	tacttcggga	cagtttaata	cagaaactag	1800
	caagtcacgt	ttagocagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaattgttic	cctgcacgat	tcaggcacct	atgctctcag	agccaggaa	1920
	gtatacagca	gggaagaacct	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggagaga	1980
	ccatcacctcc	tgccgaacact	cagtgaicac	acagtggcca	tcagcagtc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtgt	ccccgagcct	cagatcacct	gggttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atcacaacag	agcctgggaat	tatttttaga	ccagggaagca	gcacgtctgt	tattgaagaa	2160
	gtocacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaaagcca	ccaaccagaa	gggtctctgt	2220
	gaaagtccag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtcctaatc	ggagctgac	2280
	actctaacat	gcacctctgt	ggctcgcact	ctctctctgg	tcctattaac	ctctcttacc	2340
15	cgaaaaatga	aaagggtctc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttcctttgga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgt	2460
	gagtttcccc	cattcagcatt	ttaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttccaa	cacgagcatt	tggtcattaag	aaatcaccta	cgctgccggc	tggtggtgtg	2580
	aaaattctga	aagaagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgactgaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattgggcca	ccatctgaac	gtggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggaggcc	ctctgatggt	gattgttgaa	tactgcacaa	atggaaaatc	ctccaactac	2760
	ctcaagagcc	aaactgactt	atttttcttc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaagaagaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagocct	2880
25	accagcagcg	aaagcttttc	gagctccggc	tttcagggaag	ataaaaagtct	gagtgatgtt	2940
	gaggaaagagg	aggaattctga	cggtttctac	aaggagccca	cactatgga	agactctgatt	3000
	tcttcaactg	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttcacagaa	gtgatttcac	3060
	cgggacactgg	cagcgagaaa	catcttctta	tctgagaaac	acgtggtgac	gatttctgat	3120
	tttgcccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaaag	agatactcga	3180
30	cttctctctg	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
	gaagctgtgt	ttctacggagt	attgctgttg	gaaatctctc	ctttaggttg	gtctccatcc	3300
	caggagtgac	aaatggatga	ggaacttttc	agtcgcctga	gggaaggctg	gaggatggag	3360
	gtctctgagt	actctactcc	tgaatcttat	cagatcatgc	tggaactcgt	gccacagagc	3420
	ccaaaaagaaa	ggccaagaaa	tgccagaactt	gtggaaaaac	taggtgactt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatctgac	aggaatagat	3540
35	gggtttacat	actcactacc	tgcttctctc	gaggacttct	tcaaggaaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atggcacctc	agttcttgat	3720
	gactaccagg	gcgcacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	ctccactcgt	3780
	actgacagca	aaccocacgc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaacag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgagtg	cagcaggccc	agttctggcc	attccagctg	tgggccactc	3900
	agcgaagcca	agcgaggtgt	caactacgac	cacgctgagc	tggaaggaaa	attcgggtgc	3960
	tgctcccgcg	cccacgacta	caactcgggt	gtcctgtact	gtccccccac	catctgc	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctgtggtagtg	gtactctcat	gaccccccgc	accttgaaac	tcacggagga	gtcacagctc	120
	atcgacacgg	gtcagacgct	gtccatctcc	tgacggggac	agcaccacct	cgagttggct	180
	tgggccacgg	ctcagaggc	gccagccacc	ggagacaaag	acagcgccgc	ccaggggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggccac	agaagccagc	ccctactgac	aggtgttgct	gtcgcacgag	300
60	gtacatgccca	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agttactcaa	ggcaacgcatc	360
	gagggcaccca	cgcccgccag	ctctctacgt	ttcctgagag	actttgagca	gccattctac	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tggtgggtgct	ctgtctggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tcgcaaaagt	cgggtctgtg	gccagacggg	540
	caggagtggt	tgtgggatga	cggcgggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcaagtgcga	gaccacccctg	ggagacacagg	acttctcttc	caaccccttc	660
	ctgggtgcaca	tcacaggcga	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtgcgtg	720
5	gagctctctgg	tagggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggtctg	gtttaactca	780
	gggtgcacct	tgaactggga	ctaccagggt	aagcaggcag	agcgggtgta	gtgggtgcc	840
	gcgcgacgct	cccaagcagc	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgacctg	ccacaacgtc	900
	agccacgctg	acctgggtctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	cgattctggg	960
	gagagcaccc	aggtcattgt	gcattgaaat	ccctctcata	cgctcgagtg	gctcaaaggga	1020
10	cccatcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctgggtgaagc	tgccctgtaa	gctgcgcagc	1080
	taccccccgc	ccgagttcca	gtggtaacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgcacacat	1140
	ccacatcgct	tgtgtctcaa	ggagtgacaa	gaggccagca	caggcaccta	caacctgcc	1200
	ctgtggaact	ccgtctgctg	octgaggcgc	aacatcacgc	tggagctggt	ggtgaaatgt	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggctctc	tcocccagca	ctactcggc	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcaaggc	ctacgggggtg	ccccctgctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	caccctgcga	gatgttgcc	cagcgtagtc	tcggcgggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatg	caacgtgccc	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggaacacct	gaccagattt	gtggagggaa	agaaataagc	tgtggagcaa	1560
20	ctgggtgatc	agaaatgccaa	cgtgtctcgc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
	ggccaggatg	agccgctcat	ctactcttat	gtgaccacca	tcocccagg	cttcaacctc	1680
	gaatccaagc	catccggagga	gctactagag	ggccagccgg	tcctcgtgag	ctgcacagct	1740
	gacagctaca	agtaacgaca	tctgcgtctg	tacccctca	acctgtccac	gctgcacagt	1800
	gcgcacagca	accocctctc	gctcgactgc	aagaaactgc	atctgttctg	caccocctgc	1860
	gcgcgcagcc	tggagagggt	ggcacctggg	gcgcgcacag	ccaactgcag	ctctgagtatc	1920
25	ccccctgctg	cgccgcagca	cggaggccac	tatgtgtcgc	aagtgcgaag	cocggcgcaag	1980
	catgacaagt	actgccacaa	gaagtacctg	tcgggtcagg	ccctggaagc	ccctcggtct	2040
	acgcagaaat	tgaccgcacct	cctgggtgaac	gtgagcgact	cgtctgagat	cgagtgtctg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcgtg	tggtaacaa	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tgaacttggc	ggaactcca	cagaactgta	gcataccagc	cgtgcgcaga	2220
30	gaggatcgcc	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcc	agggctcgtg	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	cctgtaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttctg	2340
	ggatccggcg	tcactcgtgt	ctctctctgg	gtctcctctc	tcctcatctt	ctgtacaatg	2400
	aggaggccgg	cccaocgaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccocggg	2460
35	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtctctacg	atgcacagca	gtgggaattc	2520
	ccccgagcgc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcgctctacg	gcgccttcgg	gaaggtgggtg	2580
	gaagcctccg	cttctcgcat	ccacaaaggc	agcagctgtg	acacogtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	cgccccaaggc	cagcgagcag	cgcgctgtga	tgtcggagtg	caagatctctc	2700
	atctcacagg	gcaaacacct	caacgttggtc	aaactcctcg	ggcggtgcac	caagcgcagc	2760
40	ggccccctca	tgtgtgactg	ggagttctgc	aagtacggca	actctgcaca	cttctgcgcg	2820
	gccaaagcgg	acgccttcag	ccccctcgcc	gagaagtctc	cggagcagcg	cggagcgttc	2880
	cgccgcattg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcgccg	cggggagcag	gcagcaggtc	2940
	ctctctcgcc	ggttctcgaa	gaccgaggcg	ggagcgagcg	gggcttctcc	agacaaagaa	3000
	gctgagagcc	tgtgtgtgag	ccgcgtgacc	atggaaatc	ttgtctcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggaggt	octggcttcc	cgaaagtcca	tcacacagaa	cctggctcgt	3120
45	cggaacattc	ctctctcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	gctgcgcgg	3180
	gacatctaca	aagaccccca	ctacgtccgc	aagggcagtg	ccggctcgtg	cctgaaatgg	3240
	atggccccct	aaagcatctt	cgcacaagggt	tacaccacgc	agagtagcgt	gtgtctcttt	3300
	ggggtgcttc	tgtggagatg	ctctctctctg	ggggctctcc	cgtaacctcg	gtgtgcagatc	3360
50	aatgaggagt	tctgcgcagc	gctgagagac	ggcacaagg	taggggcccc	ggagctggcc	3420
	actcccgcca	tacgcgcgat	catgctgaac	tgtctgtccg	gagaccccc	ggcgagacact	3480
	gcattctcgg	agctctgggga	gattctgggg	gaactgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	ctctgcatggc	ccgcgcagcg	tctcagagct	cagaagaggg	agctctctgc	3600
	cagggtccca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgagagacg	cccgcgacgc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccaggtat	tacaaactgg	gttactttcc	cgggtgctctg	3720
55	gccagagggg	cctgacaccc	tgggttctcc	aggaatgaaga	cattttgagg	attccccatg	3780
	accccaacag	ctcacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acattgggat	ggtgtctggc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcgctct	caggtag	3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> XDR

5 <310> AF063658

<400> 97

atggagagca	agggtgctgct	ggcgcgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	cggggcgccc	60
tctgt-ggggt	tgcttagtgt	tctcttggat	ctgccaggc	tcagcataca	aaagacata	120
ctttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttgga	180
tggtcttgcc	ccaataatca	gagtgggcagt	gagcaaaagg	tgagggtgac	tgagctggac	240
gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
tacaagtgtct	tctaccggga	aactgactgt	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaaat	360
tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
aacaaaaaaa	aaactgttgt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
ctttgtgcga	gataccocaga	aaagagattt	gttctctgat	gtacagaat	ttcctgggac	540
agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	gggtctctgt	600
gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cggtgtaggg	660
tataggattt	atgatgttgt	tctgagtcgc	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
aaagcttgtct	taaatgtgat	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
gaataccctct	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaacccag	840
tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccocggag	900
gaccaaaggat	tgtaaccctg	tgacagatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
tttgttcaggg	tccattgaaa	accttttggt	gcttttgaaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	ctcgcgaagt	cttctggtta	cccccccca	1080
gaataaaatt	ggataaaaa	tggaataccc	cttgagtgca	atcacacata	taaaagcggg	1140
ctgtactacta	cgatgatgga	agtgagtgaa	agagacacag	gaaattacac	tgatctcctt	1200
accaattccca	tttcaaaagg	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
ccccagatgt	gtgagaaatc	tctaatctct	ctctggattt	cttcaccagt	cggcaccact	1320
caaacgctgca	catgtacggt	ctatgccatt	ctctcccccgc	atcacatcca	atcggtattgg	1380
cagttgtgagg	aaagtgcgcc	caacgagccc	agccaaagct	cttcagtgat	aaaccatcat	1440
ctctgtgaaag	aatggagaag	gtgtggaggac	ttccagggag	gaaaataaat	tgaaagttaa	1500
aaaaataatt	ttgctctaatt	tgaaagaaaa	aaacaaaactg	taagtaacct	tggttatccaa	1560
cgggcgaatgt	tgctcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtca	acaaagtctg	gagaggagag	1620
aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatga	ctttgcaacc	tgactatgac	1680
cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgacactgcag	acagatctac	gtttgagaaa	1740
ctccatctgtg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtggggaga	gttgcgccaca	1800
ctgttttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaaatg	ccaccatggt	cttcaatagc	1860
acaaatgaca	ttttgatcat	ggagctttaag	aatgcattct	tgacaggacca	aggagactat	1920
gtctgccttg	ctcacagacg	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggctgc	gcagctcaca	1980
gtctctagag	gtgtggccacc	cacgatcaca	ggaaacctgt	agaaatcagac	gacaagtatt	2040
gggggaagaag	tcgaagtctc	atgcacggca	cttggaatgc	ccccctccca	gatcatgtgt	2100
tttaaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcatgt	tattgaagga	tggggaacgg	2160
aaacctcacta	tcgcgacagt	gaaggaaagg	gacgaaggcc	cttcacactg	ccagggtcag	2220
agtggttcttg	gctgtgcaaaa	agtggaaggca	tttttcaata	tagaaggatgc	ccagggaagg	2280
aaactacttgg	aaatcattat	tctagtggc	acggcgggtg	tggtccatgtt	cttctggctc	2340
cttcttgttga	tcactctcag	gacggttaag	cggggcaatg	gaggggaaat	gaagacaggc	2400
tacttgttcca	tgctcatgga	tcacatgttg	ctccattggc	atgaacattg	tgacaagctg	2460
ctttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
ggccgtgtgtg	agtggtggca	agtgattgaa	cgagatggct	ttggaaatga	gcagacagca	2580
acttgccagga	cagttagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	acacacacag	tgagcatcga	2640
gctctcatgt	gtgaactcaa	gatcctcatt	catattggct	caactctcaa	tggtgtgcaa	2700
cttctcaggtg	cctgtaccaa	gccaggagg	ccactcatgg	tgattgtgga	atctctgcaa	2760
tttggaaaacc	tgctccacta	cctgaggagc	aagaaaagtg	aatttgctcc	tgcaagacc	2820
aaaggggac	gattccgtca	agggaaaagac	tacgttgga	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
cggcgcttgg	cagtcacatc	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tggtggaggag	2940
aagtcctctca	gtgattgtag	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggactctctg	3000
accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggtga	aggcctaggga	gtctcttgca	3060
tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttacc	ggagagaaga	3120
gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggtttggcc	cgggatattt	ataaagatct	agatttatgtc	3180
agaaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggaatggccc	cagaacacat	ttttgacaga	3240
gtgtacacaa	tccagatgta	cgtctgggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

5 ttagggtgctt ccccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgttag gcgattgaaa 3360
 gaaggaaacta gaatgagggc cctcgattat actacaccag aaatgtacca gacctgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
 ggaatctctt tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
 10 tcagagactt tgagcatgga agaggattctt ggactctctc tgccactctc accctgtttcc 3600
 tgbatggagg agggagaagt atgtgaccoc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagatct tgcaagaacg taagcgaaag agccggcctg tgagtgttaa aacatttgaa 3720
 gatattccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatccagc atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatggctc ttgctctaga agagctgaaa actttggaag acagacaacc attatctcca 3840
 15 tcttttgggt gaatggtgcc cagcaaaagc agggagctctg tggcatctga agggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtggaggaa cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctccgtgttta a 4071

20 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509

30 <400> 98
 atgcacagct ttctctcact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaaaa cctggaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tggggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggccagctg 180
 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaaatc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 35 gctgaaaccc tgaagggtgat gaagcagccc agatgtggag tgccctgagt ggctcagttt 300
 gtctcactgt agggtaaaccc tcgctgggag caaacacatc gattgacatg gcttgaaaaa 360
 tacacgcgac atttgcgaag agcagatgtg gaccatgccca ttgagaaaagc ctctcaactc 420
 tggagtaagt tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggctcaag agacatcatg 480
 atattctttt tcagggggaga tcatcgggac aactctctct ttgatggacc tggaggaaat 540
 40 cttgtctcat cttttcaacc agggccaggt attggagggg atgctcattt tsgatgaagt 600
 gaaaggttga ccaacaattt cagagagctac aacttcacatc gtgtgtcgcc tcactgaactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttggatga cctcagctac 720
 accctcagtg gtgagtgtca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780
 ggaagtttcc aaaaactcgt ccagcccatc cgcccacaaa ccccacaaaag cgtgtgacag 840
 45 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt tcatattctc tctctgttcc 960
 ttctacatgc gcacaatcc cttctacccg gaagtgtgag tcaattctat tctctgttcc 960
 tggccacaac tggcaaatgg gcttggaagct gttacgaagt ttgcccagac agatgaagct 1020
 cggtttttca aagggaatca gtactggggt gttcagggac agaattgtgt acacggatca 1080
 cccaaggaca tctcagctc ctttggcttc cctgaactgt tgaagcaatc agctgctgct 1140
 50 ctttctgagg aaaaacactg aaaaacctac tctctgttgg ctaacaaata ctggaggat 1200
 gatgaatata aacgatctat ggaatccaaat ttatcccaaaa tgatagacac tgacttttcc 1260
 ggaatgtggc acaagtttga tgcagtttcc atgaagaagt gatttttcta tttctttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaat tgaatcctaaa acgaagagaa ttttgcactc ccagaaaagt 1380
 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga

55 <210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269

<400> 99
 aaagaaggta agggcagtgga gaatgatgca tcttgcatcc cttgtgctgt tgtgtatgcc 60

	agtcctgctct	gcctatcctc	tgagtggggc	agcaaaaag	gaggactcca	acaaggatct	120
	tgcccgacaa	tacctagaaa	agtactacaa	cctcgaaaag	gatgtgaaac	agtttagaag	180
	aaaggacagt	aatctcattg	ttaaaaaaat	ccaaggaaatg	cagaagttcc	ttgggttgga	240
	gggtgacagg	aagctagaca	ctgacactct	ggaggtgatg	cgcaagccca	gggtggaggt	300
5	tccctgacgtt	ggctacttca	gctcctttcc	tgccatgcgc	aagtggagga	aaacccacct	360
	tacatcacag	attgaatt	atacaccaga	tttgccaaga	gatgctgtgt	attctgccat	420
	tgagaaagct	ctgaagatct	gggaagaggt	gaactccactc	acattctcca	ggctgtatga	480
	aggagaggct	gataaatga	tctcttttgc	agtttaagaa	catggagact	tttactcttt	540
	tgatggccca	ggacacagtt	tggtctatgc	ctaccacact	ggacctgggc	tttatggaga	600
10	tattcacttt	gatgatgatg	aaaaatggac	agaagatgca	tcaggcacca	atttattcct	660
	cggttctgct	catgaacttg	gccactccct	ggggctcttt	cactcagcca	acactgaagc	720
	tttgatgtac	ccactctaca	actcattcac	agagctcgcc	cagttccgcc	tttcgcaaga	780
	tgatgtgaat	ggcattcagt	ctctctacgg	acctccccct	gcctctactg	aggaaccccc	840
	ggcgccacca	aaatctgttc	ctctggggtc	tgagatgcca	gccaaagtgtg	atcctgcttt	900
15	gtccttgatg	gccatcagca	ctctgagggg	agaatatctg	ttctttaaag	acagatattt	960
	ttggcggaaga	tccactggga	acctggaacc	tgaatttcat	ttgatttctg	cattttggcc	1020
	ctctcttcca	tcatatttgg	atgctgcata	tgaagttaac	agcagggaca	ccgtttttat	1080
	ttttaaagg	aatgagtttc	ggggccatcag	aggaataag	gtacaacagc	gttatccaa	1140
20	aggcatccat	acctgggtt	ttctccaac	cataaggaaa	attgatgcag	ctgtttctga	1200
	caaggaaag	aagaaaacat	actttcttgc	agcggaacaa	tactggagat	ttgatgaaa	1260
	tagccagctcc	atggagcag	gcttccctag	actaatagct	gatgactctg	caggagtttga	1320
	gcctaaaggtt	gatgctgtat	tacaggcaat	tggatttttc	tactcttcca	gtggatcabc	1380
	acagttttag	tttgacccca	atgccaggat	ggtgacacac	atatatcact	gttagagctg	1440
25	gttacatctg	taggcgagat	aggggggaaga	cagataatggg	tgtttttaat	aaatcttaata	1500
	attatattct	taattgtatta	tgagccaaaa	tgggttaatt	ttcttgcatg	ctttgagcgt	1560
	gaagaagatg	agccttgcag	atatctgcct	gtgtcatgaa	gaatgtttct	gggaattcttc	1620
	acttgccttt	gaattgcact	gaacagaatt	aagaaatact	catgtgcaat	aggtgagaga	1680
	atgtattttc	atagatgtgt	tattacttcc	tcaataaaaa	gtttattttt	gggcctgttc	1740
	ctt						1743
30	<210> 100						
	<211> 1467						
	<212> DNA						
35	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MMP11						
	<310> XM09873						
40	<400> 100						
	atggctccgg	cgcctggct	cgcgagcgcg	gcgcgcgcg	ccctcctgcc	cccgatgctg	60
	ctgctgctgc	tccagccgcc	gcgcctgcgc	gcccgggctc	tcgcgcgga	gcgccacac	120
45	ctccatgcgc	agagggagg	gccacagccc	tgccatgcag	ccctgcccg	tagcccgga	180
	ctccctctgc	ccacgcagga	agcccccgc	cctgccagca	ccctcaggc	tcgccctgt	240
	ggcgtgcgcc	accatctga	tggcctgagt	gcccgcaacc	gcacagaag	gtctgtcttc	300
	ctgtggcgcc	gctggcgaaa	gacgcacttc	acctacagga	ctctcgatg	cccatagcag	360
	ttgggtgcagg	agcaggtgcg	gcagacgatg	gcagaggccc	taaaaggtg	gagcgatgtg	420
	agccactcca	cctttactga	ggtgcacgag	ggcgttgctg	acatcatgat	cgacttcgcc	480
50	aggtactggc	alggggacga	cctgcgcttt	gatgggctgt	ggggatctct	ggcccatgcc	540
	tctcttccca	agactcacgc	agaaagggat	gtccacttgc	actatgatga	gacctggact	600
	actcggggat	accaggggac	agacctgctg	caggtggcgc	cccatgaatt	tgcccaagct	660
	ctggggctgc	agcacacac	agcagccaa	gccctgatgt	cgcctctcta	caacctttgc	720
	taccactgca	gtctcagccc	agatgactgc	agggggcgtt	aaacactata	ttggccagccc	780
55	tggcccaact	tcacactccag	gaccccaagcc	ctgggcccc	aggtcgggat	agacacacaa	840
	gagatgtcac	cgtgggagcc	agacgcctgc	ctgagctgct	gtgagggcct	ctttgacgcg	900
	gtctccacca	tccgagggca	gctctttttc	ttcaaaagcg	gctttgtgtg	ggcgctccgc	960
	ggggggccgc	tgcagccggc	ctaccacaga	ttggcctctc	gcactcggca	gggactgccc	1020
	agccctgtgg	agcctgcctt	cgaggatgcc	cagggcacaa	tttggttctt	ccaaggtgct	1080
60	cagtaactgg	tgtacgacgc	tgaaaagcca	gtcctggggc	ctccagacct	cccgagctgt	1140
	ggcctgggtga	ggttcccggt	ccatgctgcc	ttggtctggg	gtcccgagaa	gaacaaagtc	1200
	tactctctcc	gaggcaggga	ctactggcgt	ttccaccoca	gcaccgggca	tgtagacagt	1260

```

ccccgtgccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatoga cgtgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttctgt cgcggcgccc tctctggaa gtttgacct 1380
gtgaagggtga aggcctctga aggcctcccc cgtctctgg gtcctgactt ctttggtgt 1440
gcgcagcctg ccaacacttt cctctga 1467

```

```

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

```

```

<400> 101
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccctgaac 60
agctctacaa gctcggaaaa aaataaatgt ctatttgggt agagatactt agaaaaattt 120
tatggctctg agataaaaca acctccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtcgacgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatgtggag ccgcgatctg ccatcaattc 300
agggaaatcg cagggggggc cgtatgtggag aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaacgg tgaggatggt gactacgcaa tcgggaaagc ttccaagta 420
tgaggtaatg ttaccocctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
gtggtttttg cccgtggagc tcattggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgtatggagc 600
gaattctgga ctacacattc aggggnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 960
aaatattgtt aaatcaacac atttcgcctc totgctgatg acatacgttg cattcagtc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc gtccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcaactacc tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttctctgt gctgaaggtt totgagagac caaagaccag tgttaattta 1200
atttctctct tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatacaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa tttaagacca 1320
gagccaaatt acccaaagag catacatctt ttgtgttttc atcaacttgt gaaaaaaatt 1380
gtgcagctgt tttttaaccc acgtttttat aggaactact tctttgtaga taaccagtat 1440
tgagggtatg atgaagagg acagatgatg gacccctggt atcccacaa gattaccaag 1500
aacttccaa gaaatcgggc taaaattgat gcagctctct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttctcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgaattcc tactccaacy tatcaccaaa 1620
acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

```

```

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 102
atgcatacag gggctcctggc tgccttcttc ttcttgagct ggactcattt tcgggcccctg 60
ccccctccca gttggtgggtg tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
cgctacctga gatcactacta ccatctcaca aatctctcgg gaactcctga ggagaatgca 180
gcaagctcca tgactagagag gctccagaaa atgcagtctt tcttcggctt agaggtgact 240
ggcaaacctg acgatacaac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgccc ggttctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt cctctgaact cttaaatggt ccaaaaatga tttaacctac 360
agaaattgtg attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaa 420
gcttccaaga ttctggctcga tctaactctc tgaattttta ccagactcca cgtatggact 480
gctgacatca tgatctcttt tggaaataag gagcatggcg acctctaccc atttgaggt 540
cctctggccc tgcctgctca tgcctttctc cctgggcca aatattggag agatgcccat 600

```

5 tttgatgatg atgaaccctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttgtt tctgtgtgct 660
 ggcgatgagt tggcccactc cttagggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcctgatga cgtatgtaca 780
 gggatccagt cctctatagg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaaac 840
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
 atgatcttta aagacaagatt cttctggcgc cgcatacttc agcaggttga tgcggagctg 960
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaacccta ttgatgtcgc atatgagcac 1020
 cctctcatag aacctatctt catcttcaga ggtagaaaaat ttgggctctt taatggttat 1080
 10 gacattctcg aaggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtctccaaaa agaagttaag 1140
 aagataaagt cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctgtt ctcagaaac 1200
 caggtctgga gatatgatga tactaacctat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
 gaagaagact tccaggaaat tgggtgataaa gtatagtctg tctatgagaa aaatggttat 1320
 atctattttt tcaacggacc catcacagttt tctggagtaa cgttatgtt 1380
 cggctcatgc cagcaaatc cattttgtgg tgttaa 1416

<210> 103
 <211> 1749
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP14
 <310> NM004995

25 <400> 103
 atgtctcccg ccccaagacc ccccggtgtg ctctctgtcc cctctgtcac gctcggcacc 60
 gcgctcgccct cctctggctc ggcacaaagc agcagctcca gccccgaagc ctggtctacag 120
 caatatggctt acctgcctcc cggggaccta cgtacccaca cacagcgtcc accccagtcac 180
 30 cctctcagcgg ccctcgcctc catgcagaag ttttacggct tgcagaatgc agggcaaatgc 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttcocga caagtttggg 300
 gctgagatca agggcaatgt tcgaaggagc cgtctaccca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 35 tacgaggcca ttgcgaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgctctcgc 480
 gaggtgcctt atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcgact catgatcttc 540
 ttgcgcaggc gcttccatag cgacagcagc cctctcgatg gtgaggcgcg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc cctttgactc tggcagacct 660
 ttgactgtcca ggaatgagga ttgtaattgga aatgacatct tcttggtggc tgtgcacag 720
 ctgggcccag cctgggggct cagcattccc agtgaccctt cggccatcat ggccaccttt 780
 40 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcgcgatg atgaccccgc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt cttgttctga taaacccaaa aacccacact atgggcccac catctgtgac 960
 ggggaactttg acaccctggc catgctccga ggggagatgt tttcttccaa ggagcgtg 1020
 45 ttctggcggg tgaggaaata ccaagtgatg gatgatacc caatgcccat tggccagctc 1080
 tggcgggggc tgctctgcct catcaacact gctacagaga ggaaggtatg caactctgta 1140
 tcttccaaag gagacaagca ttgggtgttt cgtgaggcgt cggggaacc tggccatccc 1200
 aagcacatata agggagctgg cctactcttc cctaccgcaca agatgtatgc tgcctctctc 1260
 50 tggatgcoca atgggaagca ctactctctc cgtggaaaca cgtggaaaca tttcaacgaa 1320
 gagctcaggc cagtggatag caggtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gaggtgcatt catcgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaatccaa caaccagaag ctgaaggtag aacccgggcta ccccaagtc 1500
 gccctgaggg ctcgccatgg ctgcccatcg cggatgaggg cggatgaggg gactgagag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 55 gccgtgggic tggcctgtct gctgctgtct ctggtgtcgg gcoaggtctc tgcagtcttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac cccacaggca ctgctctact gccacgcttc cctgctggac 1740
 aaggctctga 1749

<210> 104
 <211> 2010
 <212> DNA
 60 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

<400> 104

atggggcagcg acccgagcgc gcccggaacgg cggggctgga cgggcagcct cctcggogac 60
 cgggaggagg cggcgcgccc gcgactgctg ccgctgctct ggggtgcctct 120
 ggctttggcg tagcggccga agacgcggag gtccatgccg agaactggct ggggttttat 180
 ggctacctgc ctacagcccag ccgccatagc tccaccatgc gttccgcccc gatcttggcc 240
 tcggccctctg cagagatgca gcgcttctac gggatccagc tcaccgggtgt gctcgagcaa 300
 gagaccaaagg agtggatgaa gggcccccgc tgtggggctg ccagaccagt cggggatcga 360
 gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcggaag cgtctagccc tcaccgggag gaagtggaaac 420
 aaccaccatc tgacctttag catccagaac tacacggaga agttgggtgt gtaccactgc 480
 atggaggcggc tgcgcaggcg cttccggctg tgggagcagg ccacgccccct ggtcttccag 540
 gaggtgcccc alagggacat ccggctgcgg cgcagagaag aggcggacat catggtactc 600
 tttgctctcg gcttccagcg cgacagctcg ccgtttgatg gcaccgggtg cttcttggcc 660
 cacgcctatt tccctggccc cggcctaggg ggggacaccc attttgacgc agatgagccc 720
 tggaccttct ccagcactga cctgcattgga aacaacctct tccgtgtggc agtgcabtag 780
 ctggggccacg ccgtgggggt ggagcactcc agcaacccca atgccatcat gggcgcgttc 840
 taccagtggg aggaagctga caactcaag ctgcccggag acgatctcgc cactgtgacg 900
 cagctctcac gtaccccaga ccgtcagcca cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960
 ccacggcggc tgaccacggc cgcgcccgcg cgcgcccgag ctcccccccg accaccccca 1020
 ggtgggaagg cagagcggcc cccaagcccg ggcgcccgag tcacgccccg agccacagag 1080
 cggcccgcaac agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggcctatgctt 1140
 cgcggggaga tgttctgtgt caagggcgcg tgggttctggc gagtccggca caaccgcgtc 1200
 ctgggacaact atcccatgcc catcgggcac ttctggcgct gctcgccgca tgacatcagt 1260
 gctgcctacg agcgccaaga ccgtcgtttt gtctttttca aaggtgacgc ctactgggtc 1320
 tttcggagag cgaacctgga gcccggtcac ccacagccgc tgccctgggc 1380
 atccccatag accgcattga caccggccatc tgggtgggag ccacagcgca cactctcttc 1440
 ttccaaagag acaggtactg gcgctcaac gaggagacac agcgtggaga cctcgggtac 1500
 cccaagcccc tcagtgtctg gcaggggatc cctgcctccc ctaaaagggc cttcctgagc 1560
 aatgacgag cctacaccta cttctcaag ggcaccaaat ctggaaaatt cgacaatgag 1620
 gcctcgcgga tggagccggc ctaccccaag tccatctcgc gggactctcat gggctgccag 1680
 gagcacgtg agccaggccc ccgatggccc gacgtggccc ggcgcgccct caacccccac 1740
 gggggtgcag agccggggcg ggacagcgca gagggcgacg tgggggagtg ggtatggggac 1800
 ttttggggcg gggctcaacaa ggaaggggcg agccgcgttg tggtcagat ggaggaggtg 1860
 gcacggacgg tgaacgtggt gatgtgtctg gtgccactgc tgcctgctct ctgcctcctg 1920
 ggcctcacct ccgcgctggt gcagatgcag cgcgaagggt cgcacagctgt cctgctttac 1980
 tgcaagcgct ccgtgcagga gtgggtctga 2040

<210> 105
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP16
 <310> NM005941

<400> 105

atgactcttac tcacattcag cactggaaga cgggtggatt tctgtcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag ctgcgggaac ggagcagtat 120
 tccaatgtgg aggtttgggt acaaaagtac ggcctacctc caccgactga cccagaaatg 180
 tcaagttctgc gctctgcaga gaccatgcag tctgcctcag ctgcactgca caggtctcat 240
 ggcatataca tgaccggaaa agtgggacaga aacacaattc actggatgaa gaagcccgca 300
 tgcgggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaatttcc atattcgtcg aaagcgatat 360
 gcatttgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgttaact 420
 ccaaaagttag gagaacctga gactcgtaaa gctattcgcc ctattcgtcc tgtgtggcag 480
 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt cccctacagt aattagaaaa tggcacaact 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcactc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600

	ggagaggagg	gatttttggc	acatgcctac	ttccctggac	caggaattgg	aggagatacc	660
	catttttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aaatgactta	720
	ttttctgtag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgcccata	tggctccatt	ttaccagtac	atggaacag	acaactcaa	actactaat	840
5	gatgtttac	agggcataca	gaaaatatat	ggctccacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggtcgaccg	aaggaaaaat	960
	cagaggccaa	aaacctcctcg	gcctccaaac	ggcagaccct	cctatccogg	agccaaaccc	1020
	aaactctctg	atgggaactt	taacactota	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggtttttggc	agtgagaaac	aaacaggtga	tggatggata	cccaatgcac	1140
10	attacttaact	tctggcgggg	cttgccctcct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagocac	1200
	gggaattttt	tgtttcttaa	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aaactcttcaa	1260
	octggttacc	ctcatgactt	gataaccctc	ggaagtggaa	ttccccctca	tggatttga	1320
	tcagccattt	ggtgggagga	cgctgggaaa	acotatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagt	aagaatgaa	aaacaatggac	octggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
15	aaagggaacc	ctgaattctcc	tcaggggagca	tttgtagaca	aagaaaaatg	ctttacgtat	1500
	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaaattc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaaacctga	1560
	catccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	actgcttaaa	1620
	gaaggacaca	gccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacca	caacagccag	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcactttgg	cccttatgct	ctctgtattg	1740
20	gtttacactg	tgttccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
	cgcctcatgc	aagagtgggt	gtga				1824
25	<210>	106					
	<211>	1560					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
30	<300>						
	<302>	MMP17					
	<310>	NM004141					
	<400>	106					
35	atgcagcagt	ttggtggcct	ggaggccacc	ggcactctgg	acgaggccac	cctggccctg	60
	atgaaaacc	cagctgtctc	octgccagac	ctccctgtcc	tgacccaggg	tgcgaggaga	120
	cgccacggct	cagccccacc	caagtggaa	aagaggaaac	tgtcgtggag	ggctcgccag	180
	ttcccacgtc	actcaccact	ggggcagcac	acggtgcgtg	cactcatgta	ctacgcccct	240
	aagggtctgga	gcgacattgc	gccccctgaac	ttccacagag	tggccggcag	caaccggccac	300
	atccagatga	actctctcaa	ggccgagccat	aacgacggct	accctctcga	cgcccccggcg	360
40	ggcaccgtgtg	cccacgcctt	cttcccggcg	caccaccaca	cgccggggga	cacccacttt	420
	gacgataag	aggccctggac	cttccgctcc	tcggatgccc	tgccgtaccc	ctgttttgc	480
	tgggtgttc	acgagtctgg	ccaacgcatt	gggttaagcc	atgtggccgc	tgccactacc	540
	atcatgctgc	cgactaccca	gggcccgggt	ggtgaccccg	tcgcctacgg	ctcccccac	600
	gaggacaagg	tggcggtctg	gcagctgtac	ggtgtgcggg	agtcgtgtgc	tcccacggcg	660
45	cagcccagag	agctcccctc	gctgcggag	cccccagaca	acgggtccag	cgcccggccc	720
	agggaaggag	tgcccacag	atgcagcaat	caacttgacg	cgggtggccc	gacccggggt	780
	gaagctttgc	tcttccaaag	caagtacttc	tggcggctga	cgcgggaccg	gcacctgtgt	840
	tcccttctac	gcaccacagat	gcaccgcttc	tggcggggcc	tgccgtgacc	cctgggacag	900
	tgggacgcgc	tgtacagagc	caccagcgac	cacaaatgc	tcttctttaa	aggagacagg	960
50	tactgggtgt	tcaaggacaa	taacgtagag	gaagataacc	cgcccccctg	ctccgacttc	1020
	agccctccgc	ctggcgccat	cgacgtgccc	ttctcctggg	cccacacatg	caggacttat	1080
	ttctcttaag	accagctgta	ctggcgctac	gatgaccaca	caggacagca	ggaccocggc	1140
	taccccgcgc	agagcccctc	gtggagggtg	gtccccagca	cgtctggaag	cgccactggc	1200
	tggctccgag	gtgcctccta	cttcttccgt	ggccagaggt	actggtaaat	gctggatggc	1260
55	gactctggag	tggcaccggg	gtaccacacg	tccacggccc	gggactgggt	gggtgtggga	1320
	gactccagcg	cgatggatc	tgtggctgcy	ggcgtggacg	cggcagaggg	cccocggcgg	1380
	cctccaggag	aacatgacca	gagccgctcg	gaggacgggt	acgaggtctc	ctcatgcacc	1440
	tctggggcat	cctctccccc	ggggggcccca	ggcccactgg	tggctgtccg	catagtctgt	1500
60	ctgctgcgcg	cactgtcacc	aggcgccctg	tggacagcgg	cccaggccct	gacgctatga	1560
	<210>	107					

<211> 1983
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5	<300> <302> MMP2 <310> NM004530				
10	<400> 107 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgaggggcgt ctgtctcctg 60 ggctgccttc tgagccaacgc cgcgcgcgcg ccgtcgccca tcatacaagt ccccgccgat 120 gtcgcgccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacaacct ctatggctgc 180 cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taagaagaat gcagaaatgc 240 tttgactgc ccagacacgg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300 cgctcgccga acccagatgt ggccaactac aactctctcc ctgcgaagcc caagtgggac 360 aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacc agagacaagt 420 gatgatcgtc ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480 cgaatccatc atggagaggc agacatcatg atcaactttg gcgctggga gcatggcgat 540 ggataccccc ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600 gttggggggg actccattt tgatgacgat gagctatgga ccttggggaga agggcaagt 660 gtccgtgtga agtatggcaa cgcgatggg gagtactgca agtccccctt ctgtttcaat 720 ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctc ctgggtgctcc 780 accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agccctgttc 840 accatggggc gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccaggggcaca 900 tcctatgaca gctgcaccac tgaggggcgc acggatggct acgcctgggt cggcaccact 960 gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcctgc agaccggcat gtccactggt 1020 ggtgggaact cagaagggtgc cccctgtgtc ttccccttca ctttctctgg caacaaatat 1080 gagagctgca ccagcgcgcg ccgcagtgac ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140 tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200 cagccccaac agttttggca cgcctatggg ctggagcact cccaagaccc tggggccctg 1260 atggcaccaca ttacaccta caccagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaatggc 1320 attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc caccccaca 1380 ctggggcgtc tactcctgga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgt catctgcag 1440 atccgtgggt agatctctct tctcaaggac cggttcaatt ggccgatctg gacgccacgt 1500 gacaagccca tggggccctc gctggtgccc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560 gatgcggtat acgagggccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620 tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtacccca agccactgac cagcctggga 1680 ctgccccctc atgtccagcg agtggatgcc gcccttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740 tacatctttt ctggagaacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800 gtgttctcca agctcatcgc agatgccttg aatgccatcc ccgataacct gggatccgtc 1860 ctggactctgc agggcgcgcg tcacagctac ttcttcaagg ggtcctatct cctgaagctg 1920 gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980 tga				1983
45	<210> 108 <211> 1434 <212> DNA <213> Homo sapiens				
50	<300> <302> MMP2 <310> XM006271				
55	<300> <302> MMP3 <310> XM006271				
60	<400> 108 atgaagagtc ttccaatcct actgtttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60 gatggagctg caaggggtga ggaacccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120 tactactgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag ttgttttaga gaaaggagc tggctctgtt 180				

	gttataaaaa	tccgagaaat	gcagaagtc	cttggattgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	agggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacccctt	ctgggatccc	gaagtgagg	aaaaccaccc	ttacatacag	gattgtggaat	360
	tatcacccag	atttgccaaa	agatgctgtt	gattctgctg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
5	tgggaagagg	tgactccact	cacatctctc	aggctgtatg	aaggagaggg	tgatatataatg	480
	atctcttttg	cagttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaaatggt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tgggccaggg	attaatggag	atgcccactt	tgatgatgat	600
	gaacatgga	caaaggatgc	aacagggacc	aatttalttc	tcgttgcctg	tcgatgaaatt	660
	ggccactccc	tgggtctctt	tactctagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
10	cactcactca	cagacctgac	tgggttccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tcctctctatg	gacctcccc	tgactccccc	gagacccccc	tggtaaccac	ggaaactgtc	840
	cctccagacc	ctgggagccc	agccaaactg	gatcctgctt	tgtcctttga	tgtctgcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatcttttaa	gacaggcact	tttggcccaa	atccctcaag	960
	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgatctct	tcattttggc	catctctctc	ttcaggcggtg	1020
15	gatgcccat	atgaagtac	tagcaaggac	ctcgttttca	tttttaagg	aaactcaattc	1080
	tgggcatcga	gaggaaatga	ggtagcagct	ggatacccaa	gaggcatcca	cacctaggt	1140
	ttccctccaa	ccgtggaggaa	aatcgatgca	gccatttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaaa	1200
	tattctcttg	tagagagaca	atactggaga	tttgatgaga	agagaaatbc	catggagcca	1260
	ggctctccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggtatg	actcaaaagt	tgatgctggt	1320
20	tttgaagaat	ttgggttctt	ttattctctt	actggatctt	cacagttgga	gtttgaccca	1380
	aatgcaaga	aagtgcacac	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434
25	<210>	109					
	<211>	1404					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
30	<300>						
	<302>	MMP8					
	<310>	NM002424					
	<400>	109					
35	atgttctccc	tgaagacgct	tccatttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaagggc	60
	tttctgtgat	cttctaaga	gaaaaataca	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagtgc	120
	taccaatatc	caagcaacca	gtatcagctc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactctgg	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgcagatgg	tgggttttatg	300
	ttaaccctcag	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaacttga	gagagggcga	tccaactgat	360
40	accocacagc	tgtcagaggc	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgccct	tgaactctgg	420
	agttgtgcag	caactctcat	cttcaccagg	atctcacagg	gagagggcga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cggtgacaat	tctccatttg	atggaccaca	tggaaatcct	540
	gctcattgct	ctcagccagg	ccaaggat	ggaggagatg	ctcattttga	tgccgaagaa	600
	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaatttggc	660
45	cattcttttg	ggctcgctca	ctctctgac	cctggtgcc	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcaggga	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcagggccat	780
	tttggaactt	caagcaaccc	tatccaacct	actggaccaa	gcacaccccc	acctctgtac	840
	ccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
	aggtactctt	ggagaaggca	tcctcagcta	caaaagctcg	aaatgaattt	tatttctctca	960
50	ttctggccat	cccttccaac	tggtatacag	gctgcttatg	aagatatttc	cagagaacct	1020
	attttctcat	ttaaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	tctatgatat	tctgcaaggt	1080
	tatccccaga	atataatcaaa	ctatggcttc	cccagcagcg	gccatgtatc	ccagcgagct	1140
	gtttctctaca	gaagtataaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
	caaagacata	ctctggagcc	aggttatccc	aaaagcatat	cagggtgccct	tccaggaata	1260
55	gagagttaag	ttgatgcagt	tttcacgcaa	gaacattctc	tccatgtctt	cagtgacca	1320
	agatatatag	catttgatgc	tattgctcag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtagatatgg	ctga				1404
60	<210>	110					
	<211>	2124					
	<212>	DNA					

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

<310> XM009491

<400> 110

atgagcctct	ggcagccct	ggtctctggtg	ctctctggtgc	tgggctgctg	ctttgtctgcc	60
cccagacagc	gcoagctccac	ccttgtgtctc	ttccctggag	acctgagaac	caatctccacc	120
gacagggcagc	tggcagagga	atactgtgtac	cgtatgggt	acactcgggt	ggcagagatg	180
cgtgagaggt	cgaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
cccagagaccg	gtgagctgga	tagcgcacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acgggtcgccg	300
gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gaggggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcggaa	gacttgcgcg	gggcgggtgat	tgacgacgcc	420
ttttgcccg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgcgcg	tcacctccac	tgcgtgtgtac	480
agccgggagc	cagacatcgt	catccagttt	gggtctgcgcg	agcacggaga	cgggtatccc	540
ttcgacggga	aggcagggct	cctggcacac	gcctttccctc	ctggcccgcg	cattcagggga	600
gacgcccat	tgcagcgtga	cgagttgttg	ttccctgggca	agggcgctcgt	gggtccaaact	660
cgggttggaa	acgcagatgg	cgcggcctgc	cacttccctc	tcactcttoga	gggcgcgtcc	720
tactctgcct	gcacccacga	cggctcgtcc	gaaggcttgc	cctggtgcag	taccacggcc	780
aactacgacc	cgacgacccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	cacccaggac	840
ggcaatctgt	atgggaaacc	ctgccagttt	ccattccatc	tccaaggcca	atcctactcc	900
gcctgcacca	cggacggctg	ctccgacggc	taccgctgggt	gcgcaccacc	cgccaactac	960
gaccgggaca	agctcttcgg	ctcttgcccc	accgcagctg	actcgacgggt	gatggggggc	1020
aactcgcgcg	gggagctgtt	cgtcttcccc	ttcactttcc	tggctaaagg	gtactcgacc	1080
tgtaaccagc	agggcccgcg	agatgggcgc	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
agcgacaaga	agtggggctt	ctgcccgga	caaggataca	gtttgttctc	cgtggcgccg	1200
catgagttcg	gccacgcgtc	gggcttagat	catctctcag	tgcgggagcg	gctcatgtac	1260
cctatgtata	gcttcactga	ggggccccc	acgataaggg	tgccactcgaa	tgccactccgg	1320
30 cactcttatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggccctc	caaccacccc	caacaccgac	1380
cccacggctc	cccgcagcgt	ctgccccacc	ggacccccca	ctgcacaccc	ctcagagcgc	1440
cccacagctg	cccaccaggg	ttccccctca	gctggcccca	caggttcccc	cactgcttgc	1500
ctttctacgg	ccactactgt	gcctttgagt	cgggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
ttcgacgccca	tgcggagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtaactg	1620
35 cgaattctctg	agggcagggg	gagccggcgc	caggggccctc	tccttatcgc	gcagaagtgg	1680
cccgcgctgc	cccgcagcgt	ggactcgggt	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
ttctctctctg	ggcccgacgt	gtgggtgtac	acaggcgctg	cgggtcctggg	cccagggcgt	1800
ctggacaagg	tgggcctcgg	agccgacgtg	gccacaggtg	ccggggccct	ccggagtggc	1860
aggggggaaga	tgctgtgtgt	cagcgggcgg	cgcctctgga	ggctcgcagc	gaaggcctgc	1920
40 atgggtgatc	cccggagcgc	cagcgagggt	cacggagatg	ttcccggggg	gcctttggac	1980
acgcacgagc	ttctccagta	ccgagagaaa	gcctattttc	gccaggaccg	ctctactctg	2040
cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggacaaag	tgggtactcgt	gacctatgac	2100
atcctcgagc	gacctgagga	ctag				2124

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

<400> 111

atggctgacg	ttttccgggg	caacgactcc	acggcgctctc	aggacgtggc	caacgccttc	60
gccgcgcaag	gggcgctgag	cgagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggagca	caaattctac	120
gcgcgctctc	tcaagcagcc	caactctctgc	agccactgtca	cgcacttcat	ctgggggttt	180
gggaacaacg	ttctccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
60 tttgttactt	ttttctgtcc	gggtgcggat	aagggaacccg	acactgtgat	cccagggagc	300
aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttacgga	agccccacct	tctgcgatca	ctgtgggtga	360
ctgctctatg	gaacttatcca	tcaaggatg	aaatgtgaca	ctgcgatata	gaacgtctac	420

	aagcaatgcy	tcatcaatgt	cccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaagctgca	gggtgtctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgttgaa	gctgaaactt	600
5	attcctgatc	caaagaatga	aagcaagcaa	aaaaccacaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaaga	ccgcagactg	720
	ttctgtagaaa	ttctgggactg	ggatcgaaaca	acaaggaatg	acttcattggg	atcccttttcc	780
	tttgaggttt	cgagctgat	gaagatgcgc	gccagtggaat	ggatcaaatgt	gcttaaccac	840
	gaagagaggt	agttactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaaggt	aaacatggaa	900
	ctcaggcgaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaaat	catcagttcc	960
10	ttctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaaacac	cttgaccgag	tgaactcac	ggacttcaat	1020
	ttctccatgg	tggtgggaaa	ggggagtttt	ggaaaggtga	tgcttgccga	cagggaagggc	1080
	acagaaagac	tgatagcaat	caaaatccctg	aagaaggatg	tggtgatcca	ggatgatgac	1140
	gtggagtcca	ccatgttaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaaac	ccggtttctg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcgctgt	acttgcgtat	ggaatatgtc	1260
15	aacggtgggg	acctcatgta	ccacattccg	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cgccagagat	ttccatcgga	ttgtctcttc	ttcatataag	aggaatcatt	1380
	tatatggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattccg	aaggacatat	caaaatttgt	1440
	gactctggga	tgtagcaagg	acacatgatg	gatggagatc	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
20	actccagagt	atatccgccc	agagataate	gcttatccag	cgtatggaaa	attctgtggac	1560
	tggtgggctc	atggcgctct	gtgtgatgaa	atgcttgccc	ggcagcctcc	ttcttagtgt	1620
	gaagatgaag	acagctgatt	tcagcttctc	atggagacac	acgtttctca	tccaaaatcc	1680
	ttgtccagtg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	cgcaagaggg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggag	gtgagagagc	gtgcctttgc	ccggaggatc	1800
25	gactgggaaa	aactggagaa	caggggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
	aaagagcgac	agaagctttga	caagttcttc	acacagggag	acaccacact	aaacacacct	1920
	gatcagctgg	ttattgtctaa	catagaccag	ttctgttttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2040
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
40	<400> 112						
	atggctgacc	cggtgcgggg	gccgcgcgcg	agcgaggggg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgagacc	gcgcctctccg	gcagaaagac	gtgcattgag	tcaagaccca	caaatccacc	120
	gcccgcttct	tcaagcagcc	ccacttctgc	agccacttga	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcttg	tatccagctg	ccaagtttgc	tgctttgtgg	gtgcacagat	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	ttctctgccc	tggtgctgac	aagggtccag	cttcccgatga	ccccgcagcg	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	ccagtaacct	agccccaagt	cttctgacca	ctgtgtgcca	360
	ctgtctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	ccctgatgat	gaatgtgac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtagcaagg	tgtagcaagg	gcgcgcggcg	480
	cgcatctaca	tccagcccca	catcgacagg	gaagtgctca	ttgtctctgt	aagagatgct	540
	aaaaaacctc	tacatctagg	ccccaatggc	ctgtcgatcc	ctcatgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagacccaaa	ccatccatga	ctccctcaac	660
	ctctgagtga	atgagacatt	tagatttccg	ctgaaagaa	cggaacaaag	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttggaattg	ggatttgacc	agcaggaaatg	actctgtagg	ctctttgtcc	780
	tttgggattg	ctgaacttca	gaagccagtg	gttgatggct	gggttaagtt	actgagccag	840
	gaggaagggc	atgaactcaa	tggtcctgtg	ccaccagaag	gaagtggagg	caatgaagaa	900
55	ctgcggcgaga	aattttgagag	ggccaagatg	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggagagaaag	960
	acgacacaaa	ctgtctccaa	atttgacaac	aatggcaaca	gagacggagt	gaacctgacc	1020
	gatttttaact	tcccaatggc	gctggggaaa	ggcagcttgg	gcaaggtcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggga	cagatgagct	ctatgctgtg	agaatccctga	agaaggaagt	ttgtgatccaa	1140
	gatgatgagc	tggaatgcac	tatgtgggag	aagcgggtgt	tggcagctgc	tggaagagccg	1200
60	cccttctctga	cccagctcca	ctctctgttc	cagacatgta	ccctctgtga	ctttgtgtgt	1260
	gagtagctga	atggggcgga	ctctcatgtat	caatccagcg	aagtcggcgc	gttcaagagag	1320
	ccccactgct	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgctctctct	acagagtaag	1380

	ggcctcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcyattctga gggacacatc 1440
	aagatttcggc atttttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
	tctctgtggca ctccagacta catcgccccc gagataattg ctatcagacc ctatgggaag 1560
	tcctgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgc gcaggcacc 1620
5	tttgaagggg aggaagaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagccat 1680
	cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaa ggcctgatgac caaacacca 1740
	ggccaaacgtc tgggtgtggg acctgaaggg gaaactgata tcaaaagaca tgcatttttc 1800
	cggatattgt attggagaaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
	gcttgtgggg gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtctca 1920
10	acacctcccc accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
	tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022
	<210> 113
15	<211> 2031
	<212> DNA
	<213> Homo sapiens
	<300>
20	<302> PKC delta
	<310> NM006254
	<400> 113
	atggcgccgt tctctgcgat cgccttcaac tctctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
25	gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
	gggaaacacat tgggtcgagaa gaagccgacg atgtatcctg agtggaaagtc gacgttccat 180
	gcccacatct atgaggggcg cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agagagagca 240
	gtgtctgagtg tgacgctggg tbtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
	aaggctgagtg tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgct tgttcagtat 360
30	ctctcggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggcagagcc caagttccca 420
	acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
	tttatcgcca ccttctttgg gcaacccacc tctgttctg tgtgcaaaaga ctttgtctg 540
	ggcctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaaag ctgccatcca aagaaatgc 600
	atcgacaaga tcatcgcgag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatatcc 660
35	cagaaagaac tcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
	cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tgggtgaagca gggattaaag 780
	tgtgaagact gtcgcatgaa tbtgcacatc aaatgccggg agaagttggc caactctgac 840
	ggcatcaacc agaactcttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctcccg 900
	agatcagact cagcctcttc agagcctggt gggatataac agggtttctga gaaggcggtg 960
40	ggagttcgtg gggagagact cgaagacaac agtgggaact acggcaagat ctgggagggc 1020
	agccgaagtg ccaactcaaa caacttcttc ttccacaagg tctggcgcaa aggcagcttc 1080
	gggaaggtgc tgcctggaga gctgaagggc agaggaagag actctgccat caaggccctc 1140
	aagaagagtg tggctctgat cgacgacgac gtggagtgca cctatggttg gaaggcggtg 1200
	ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccaactca tctgcactct ccagaccaag 1260
	gacacactgt tctttgtgat aacggggggg acctgatgta cccatctccg 1320
45	gacaaaggtc cctttgactc ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
	ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacaggggacc tcaaatctgga caatgtgtgc 1440
	tgccacggg atggccacat caagattgcc ccatctggga tgtgcaaaaga gaaatcttc 1500
50	ggggagagcc gggccgcgac ctctctgggc acccctgact atatcgcccc tgagatactca 1560
	cagggcctga agtacaacat cctctgggac tgggtgtctt ctggggtctc tctgtacgag 1620
	atgtccattg gccagctccc ctctccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagctccat 1680
	cgtgtggaca gcccacatta tcccogctgc atcaccaagg agtccaaagc catcctggag 1740
	aagctctttt aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaactc caaaatccac 1800
55	ccctcttcca agaccataaa ctggactctg ctggaaaaag cagaggttga gccacctctc 1860
	agggccaaag tgaagtacac cagagactac agtaactttg accaggaagt cctgaacag 1920
	agggcgcgct tctctctacg cgacaagaac ctatcgactc catctggaca gctctgattc 1980
	gctggtctct cctttgtgaa ccccaaatcc gagacacctc tggaaagattg a 2031
60	<210> 114
	<211> 2049
	<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

<310> NM006255

<400> 114

atgtgtctctgc	gcaccatgaa	gttcaatggc	tattttgagg	tcgcgatcgg	tgaggcagtg	60
gggtctgcagc	ccaccgcgtg	gtccctgcgc	cactcgctct	tcaagaagg	ccaccagctg	120
ctggaccctct	atctgcaggt	gagcgtggac	caggtgcgcg	tggggccagc	cagcaccagg	180
cagaagacca	acaaaaccac	gtacaacgag	gagttttgcg	ctaactgcac	cgacggcggc	240
cacctcagagt	tggcgtctct	ccacgagacc	ccccggggct	acgacttcgt	ggcccaactcg	300
accctcgagat	tccaggagct	cgctggcacg	accggcgctc	cggaacacct	cgagggttgg	360
gtggatctcgc	agccagagg	gaaagtattt	gtggtaataa	cccttacccg	gagtttcaat	420
gaagctactct	tccagagaga	cgggatctto	aaacatttta	ccaggaagcg	ccaaagggct	480
atgcgaaggc	gagtcaccca	gatcaatgga	cacaagtcca	tggccacgta	tctgaggcag	540
cccacctact	gctctcactg	cagggagttt	atctggggag	tgtttgggaa	acagggttat	600
cagtgccaagt	tgtgcacctg	tgtcgtccat	aaacgctgcc	atcattctaat	tgttacagcc	660
tgtactctgoc	aaaacaatat	taacaagggt	gatcaaaaga	ttgcagaaca	gaggttcggg	720
atcaacattct	cacacaagtt	cagcatccac	aactacaaag	tgccaacatt	ctgcgatcac	780
tggtgctctac	tgctctgggg	aataatgcga	caaggacttc	agtgtaaaat	atgtaaaaatg	840
aatgttgata	ttcgtatgta	agcgaacgtg	gcccctaact	gtgggtgtaa	tgcggtggaa	900
ctctgcgaaga	ccctggcagg	gatgggtctc	caaccgggaa	atatctctcc	aacctcgaaa	960
ctcgtcttcca	gatcgacctc	aagacgacag	ggaaaggaga	gcagcaaaag	aggaatatggg	1020
atctgggtgta	attcttccaa	ccgacttggt	atcgacaact	ttgagttcat	ccgagttgtg	1080
gggaaggagg	gttttgggaa	ggatgatgct	gcaagagtaa	aagaaacagg	agacctctat	1140
ctgtggaagg	tgctgaagaa	ggaactgatt	ctgctgggatg	atgatgtgta	atgcaccatg	1200
accgagaaaa	ggatctctgc	tctggcccg	aatcacccct	tcctcactca	gtgtttctcg	1260
tgctttcaga	cccccgatcg	tctgtttttt	gtgatggagt	ttgtgaatgg	gggtgacttg	1320
atgtttccaca	ttcagaagtc	tcgtctgttt	gatgaagcac	gagctcgctt	ctatgttgca	1380
gaaatcattct	cggtctctcat	gttctctcat	gataaaaggaa	tcactctatg	agatctgaaa	1440
ctggacaattg	tctgtttgga	ccacgagggt	cactgtaaa	tggcagacct	cggaatgtcg	1500
aagggaaggaa	ttgtccacag	tgccacattct	gtggcaoccc	agaactatct	agaactatct	1560
gtccacagaga	tctccacaga	aatgtctgtac	gggcctgcag	tagactgggt	ggcaatggcg	1620
gtgtttgtctc	atgagatgct	ctgtgttcac	gcgccttttg	aggcagagaa	tgaagatgac	1680
ctctctgaggt	ccatactgaa	tgatgaggtg	gtctaccccta	cctgcctcca	tgaagatgac	1740
acaggagatcc	taaaattctt	catgcacaa	aaccccaacca	ccgccttggg	cagctgtact	1800
caggggaggcg	agcacgccat	cttgagacat	ccttttttta	aggaatactg	ctggggccag	1860
ctgaaccatct	gccaaataga	acgccttttc	agacccagaa	tcaaatcccg	agagatgtgc	1920
agtaatttttg	accctgactt	cataaaggaa	ggacagagtt	taactccaat	tgatgaggga	1980
caatctccaca	tgatataacca	ggatgagttt	agaaactttt	cctatgtgtc	tccagatg	2040
caaccatag						2049

<210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

atgtttggcag	aactcaagg	caaagatgaa	gtatatgtctg	tgaaggtctt	aaagaaggac	60
gtcatccttc	aggatgatga	cgtggactgc	acaatgacag	agaagaggat	tttggctctg	120
gcacggaaac	accctgaact	tacccaactc	tactgtgtct	tcagacacca	ggacgccttc	180
ttttctgtca	tggaaatagt	aaatgtggga	gaactcatgt	ttcagatcca	ctgcctccga	240
aaatctgacg	agcctctgtt	acggttctat	gctgcagagg	tcacatcgcc	cctcatgttc	300
ctccacacgc	atggagtcac	ctacagggat	ttgaaactgg	acaacatcct	ctggatgtca	360
gaaggtcact	gcaagctggc	tgactctggg	atgtgcaagg	aagggtattc	gaattgtgtg	420
acgaccacca	cgttctgtgg	gaactctgac	tacatagctc	ctgagatcct	gcaggagttg	480

	gagatgctgc	cctccgtgga	ctgggtgggoc	ctgggggtgoc	tgatgtacga	gatgatggot	540
	ggacagctcc	ccttttgaggc	cgacaattgag	gagccactat	ttgagttccat	cctccatgac	600
	gacgtgctgt	accocagctgt	gctcagacag	gacgctgtca	gcattcttgaa	agctttctatg	660
5	acgaagaata	cccaacagcgc	ctcggtgctgt	gtggcatcgc	agaaatggcga	ggacgcacatc	720
	aagcagcacc	cattctttcaa	agagattgac	tgggtgtctcc	tggagcagaa	gaagatcaag	780
	ccacctcttca	aacccagcgtc	taaaacacaaa	agagacgtcca	ataaattttga	ccaagactctt	840
	accggggtaa	accgggtact	caacctgtgtg	gacgaagaoca	ttgtaaaagca	gatcaaccag	900
	gaggaattca	aaggttttctc	ctacttttgtt	gaagacctga	tgccctga		948
10	<210>	116					
	<211>	1764					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
15	<300>						
	<302>	PKC iota					
	<310>	NM002740					
20	<400>	116					
	atgtcccaac	cggtgcgagc	cggcggcagc	ggggaccatt	cccaccaggc	cggggtgaaa	60
	gcctactacc	cgggggatct	catgataaca	catttttgac	cttccatctc	ctttgagggc	120
	ctttgcaatg	aggttcgaga	catgtgttct	tttgacaacg	aacagctctc	ccacctgaaa	180
25	tgtatagatg	aggaaggaga	cccggtgtaca	gtatcatctc	agttggaggt	agaagaagcc	240
	tttagacttt	atgagctaaa	caaggattct	gaactcttga	tctactgtgt	cccttgtgtc	300
	ccagaacgtc	ctggggatgta	ttgtccagga	gaagataaat	ccatctacgc	tagaggtgtc	360
	cgccgctgga	gaaagcttta	ttgtgccaat	ggccacactt	tccaagccaa	cgctttcaac	420
	agggctgtca	actgtgccat	ctgcacagac	cgaatattgg	gacttggacg	ccaaggtata	480
	aagtgtatca	actgcacaa	cttggttcat	aagaatgtcc	ataaaactgt	cacaattgaa	540
30	tgtggggcgc	attcttttgc	acaggaaacca	gtgatcccaa	tggtcagctc	atccatgcac	600
	cttgaccatt	cacagacagt	aattccatat	aatccttcaa	gtctagagag	tttgggataac	660
	gttgggtgaag	aaaaagaggc	aatgaacacc	agggaaagtg	gcaaaagctc	atccagctta	720
	ggctctcaagg	attttgatatt	gctccgggtt	ataggaagag	gaagttatgc	caaaagctgt	780
	ttgggttcgat	taaaaaaaac	agatcgtctt	tatgcaatga	agacttgttaa	aaaagagctt	840
35	gtaaatgatc	atgaggatga	tgattgggta	cagacagaga	agcatgtgtt	tgagcagcca	900
	tccaactatc	ctttctctgt	ttgggctgcat	tcttgccttc	agacagaaag	cagatgtgtc	960
	tttgttatag	agtatgtaaa	ttggagagag	ctaatgttct	atctgcagcg	acaagaanaa	1020
	cttctcgtaag	aacatgcggc	tatttaacct	gcagaaatca	gtctagactt	aaattatctc	1080
40	catgagccga	ggataattta	tagagattgt	aaactgggac	atgtattacc	ggactctgaa	1140
	ggccaacgta	actcaactga	ctacggcgat	tgttaaggaa	gtctatcgct	aggagataca	1200
	acacagacatt	cttctgggtac	tctcaattac	atttgtctct	aaattttaa	aggagaagat	1260
	tatgtgttca	gtgtgttgat	gtgggctctt	ggagttgtca	ttgttgagat	tagggcagga	1320
	aggtctcccat	tgttatattgt	ttgggagctcc	gataaccctg	accagaacac	agagggattat	1380
45	cttctccaa	ttattttgga	cgcataaccac	gtctctctgc	tgtaaaactg	tgtaaaactg	1440
	gcgaagtgttc	tgaagagttt	tcttaataag	gagccttaag	aacgaattgg	ttgtctacct	1500
	caaacaggat	tgactgtgat	ctagggacac	ccgttcttcc	gaattgttga	ttggatattg	1560
	atggagcmeta	aacaggttgt	acctcccttt	aaccaaaaata	ttctctggga	tttgtgtttg	1620
	gacaaactttg	attctcagat	tactaaatgaa	ctgtctcaag	ctactccaga	tgacgatgac	1680
	attgtgagga	agattgatca	gtctgaattt	gaaggttttg	agtatataca	tctctctttg	1740
50	atgtctgcag	aagaattgtgt	ctga				1764
	<210>	117					
	<211>	2451					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	PKC mu					
	<310>	NM007234					
60	<400>	117					

	atgtatgata	agatcctgct	ttttcgccat	gaccctacct	ctgaaaacat	ccttcagctg	60
	gtgaaagcgg	ccagtgatat	ccaggaaggc	gatcttattg	aagtggcttt	gtcagctttc	120
	gccacctttg	aagactttca	gattcgtccc	cacgctctct	ttgtttcattc	atcacagagct	180
	ccagctttct	gtgatcactg	tggagaatat	ctgtgggggg	tggtacgtca	aggctcttaa	240
5	tgtcgaaggg	gtggtctgaa	taccataaag	agatgtgcac	ttaaaaatcc	caacaattgc	300
	agcggtgtga	ggcgagagaag	gctctcaaac	gtttccctca	ctggggctcag	caccatccgc	360
	acatcatctg	ctgaactctc	tacaagtccc	cctgatgagc	cctttctgca	aaaaacacca	420
	tcagagtctg	ttatttggctg	agagaagagg	tcaaatcttc	aatcatatcat	ttggacacca	480
	attcaccttg	acaagatttt	gatgtctaaa	gttaaagtgc	cgacacacatt	tgtcatccac	540
10	tactacacc	ggccaccagt	gtgccagtac	tgcaagaagc	ttctgaaggg	gcttttcagg	600
	ccggccttgc	agtgcaaaaga	ttgcagattc	aactgccata	aacgttgtgc	accgaaagat	660
	ccaacaacat	gccttggcga	agtgaccatt	aatggagatt	tgcttagccc	tggggcgagag	720
	tctgatgtgg	tcattggaaga	agggagtgat	gacaatgata	gtgaaaggaa	cagtgggctc	780
	atggatgata	tggagaagcg	aatgtgtccaa	gatgcagaga	tggcaatggc	agagtgcacg	840
15	aacgcacagt	gcgagatgca	agatccagac	ccagaccacg	aggacgcocaa	cagaaccatc	900
	agtcacatcaa	caagcaacaa	tatccacatc	atgagggtag	tgcagttctgt	caaacacacg	960
	aagagggaata	ccagccacagt	catgaaagaa	ggatggatgg	tccactacac	cagcaaggac	1020
	acgctgcggga	aacggcacta	ttggagattg	gatagcaaat	gtattaccct	ctttcagaat	1080
	gacacaggaa	gcagggtacta	caaggaaatt	cctttatctg	aaattttgtc	tctggaaacca	1140
20	gtaaaaacct	cagctttaat	tctaatggg	gccaatctct	attgttttga	aatcactactg	1200
	gcaaatgtag	tgtattatgt	gggagaaat	gtggtcaatc	cttccagccc	atcaccaaat	1260
	aacagtgttc	tcaccagctg	cgttgggtgca	gatgtggcca	ggatgtggga	gatagccatc	1320
	cacagatgcc	ttatggcctg	catcccaag	ggctcctccg	tgggtacagg	aaccaacttg	1380
	cacagagata	tctctgtgag	tatttcagta	tcaaatggc	agattcaaga	aaatgtggag	1440
25	atcagcacag	tatatcatat	tttctctgat	gaagtactgg	gttctggaca	gtttggaaat	1500
	gtttatggag	caaaaacatcg	taaaacaggga	agagatgtag	ctattaaaaa	catgacaaa	1560
	ttacagcttc	caacaaaaca	agaaagccag	cttcgtaatg	aggttgcaat	tctacagaaac	1620
	cttoatcacc	ctggtgttgt	aaatttggag	tgtatgtttg	agacgcctga	aagagtgttt	1680
	gtgtttatgg	aaaaactcca	tggagacatg	ctggaatatg	cttgtcaag	tgaaaaggcg	1740
30	aggttggcag	agcacataac	gaagttttta	attactcaga	tactcgtggc	tttgcggcag	1800
	cttcatattta	aaaatactgt	tcactgtgac	ctcaaacacg	aaatgtgttt	gtctagctca	1860
	gctgatcctt	ttctctcagt	gaaactttgt	gattttgggt	ttgcccagat	catgtggagag	1920
	aagtctttcc	ggaggtcagt	ggtgggtacc	cccgtctacc	tggtcctcga	ggctcctaag	1980
	ctaaaggcct	acaatcgctc	tctagacatg	tgtctgtgtg	gggtcatcat	ctatgtgaac	2040
35	ataaggcgca	catctccatt	taatgaagat	gaagacatac	agaccacaaat	tcagaaatgca	2100
	gctttctatg	atccaccaaa	tccttggaag	gaatatctct	atgaagccat	tgatcttato	2160
	aacaattctg	tgcagaataa	aatgagaag	cgtctacagt	tggataagac	cttgagccac	2220
	ccttggctac	aggactatca	gacctgttta	gattttcgag	agactggaatg	caaaaatcggs	2280
	gagcgctaca	tcaccatgat	aagtgatgac	cttaggtggg	gagacctggt	agggcgagag	2340
40	gggctgcagt	acccacacac	cctgatcaat	ccaagtgtca	gccacagtga	cactctcgag	2400
	actgaagaaa	cagaaatgaa	agccctcggt	gagcgtgtca	gcactctatg	a	2451
45	<210>	118					
	<211>	2673					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
50	<300>						
	<302>	PKC nu					
	<310>	NM005813					
	<400>	118					
55	atgtctgcaa	ataattcccc	tccatcagcc	cagaagtctg	tattaccacc	agctattcct	60
	ctgtgtgttc	cagctgtctc	tcctgtgtca	agtcctaaga	cgggactctc	tgcccagctc	120
	tctaatggaa	gcttcagttc	accatcacct	accaactcca	ggggtcaggt	gcatacagtt	180
	tcattttctac	tgcgaatttg	ctccacacgg	gagagtgtta	ccattggaag	ccagggaactg	240
	tctttatctg	ctgcgaagga	tcttgtgtgc	tccatagttt	atcaaaagtt	ctcagagtgt	300
	ggattctctg	gcagtgtatg	caaaattctt	ctctttcgcc	atgacatgaa	ctcagaanaac	360
60	attttgcagc	tgtattacct	agcagatgaa	atacatgaag	gagacctggt	ggaaagtgggt	420
	ctttcagctt	tagccacagt	agaagaactc	cagattctgc	cacatactct	ctatgtacat	480
	tcttcaaaag	ctctactttt	ctgtgattac	tgtgtgtgaga	tgtgtgtggg	atgtgtacgt	540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	cacaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgctgtcga	atgtatcttt	accaggagacc	660
	ggcctctcag	tcccagaacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagatca	720
	catgtccacc	aggaacaacc	taagagaatt	ccttcttggg	gtggctgcccc	aatctgggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagatt	ccacacacat	ttctgtgtta	ctcttacacc	840
	cgctccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctcttttcg	ccaagggaatg	900
	cgctgttaag	attgtcaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgctctggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttcagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggttt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	caccccaga	agataagatg	ttctcttctg	atccatctga	ctctgatgtg	1140
	gaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtcacataa	caagcaataa	tattccgtca	1200
	atgaggtttg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaa	gcagcacaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tcattacac	cagcagggat	aaacctgaga	agaggcata	ttggagacct	1320
	gacagcaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caagattata	taaggaaatt	1380
15	ccactttcac	aaattctccg	catatcttca	ccaagagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttctg	tggtgagAAC	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggagt	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaaagc	ctcatgctgt	ttactctcca	agcagatggt	1620
20	ctgactcttc	caggggcaag	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagatt	ctctgtatct	1680
	aatctctcga	ttcaggagaa	tgtggatctc	agtcattgtt	accagatctt	ttcgatgtag	1740
	gtgctgtggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	gactggggag	gactggggag	1800
	gtgtgtgctt	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaattgaa	tgtgactttt	acagaatttg	caccatcctg	ggatttgttaa	cttggaaagt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtccttcta	gtaattgaaa	agctgcattg	agatatgtgt	1980
25	gaatatgatt	ttccagtgta	gaaaagtctg	cttcagacaa	gaattactaa	attcatggct	2040
	acacagatgc	ttgtgtgctt	gaggaaatctg	cattttaaga	atatgtgtca	ctgtgattta	2100
	agccacaaaa	atgtgtgctg	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	ttgtgatttg	cacgcatact	tggtgaaagc	ctatcagga	gatctgtggt	aggaactcca	2220
	gcatacttag	ccccagtgat	tctccggagc	aaaggttaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagttggag	ttatcatcta	tgtagagctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accataacca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaaatc	atggagagaa	2400
	atttctggtg	aagcaattga	cttgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaaact	2460
	tcacagtggtg	acaaatctct	tagtcatccc	tggtcacagc	actatcacag	ttggcttgac	2520
	cttagagaa	ttgaaactcg	cattggagaa	cggtacata	caatgagaag	tgatgatgct	2580
35	cgttgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgataacc	caaagcactt	catattggct	2640
	cctaattccag	atgatattga	agaagatcct	taa			2673

40 <210> 119
 <211> 2121
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> PKC tau
 <310> NM006257

	<400> 119						
	atgtgcacat	ttcttctggat	tggtctgtct	aactttgact	gcgggtcctg	ccagctctgt	60
50	catggggcagg	ctgtttaacc	ttactgtgct	gtgctgtgca	aagagatgtg	cgaatcacag	120
	aacggggcaga	tgatatccca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	catgtgccata	tcacaacagg	aagagctcat	cagatcattg	tgaaaaggcaa	aaactgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccacgct	ggagctctac	tcgctgggtc	agaggtgcag	gaagaaacaa	300
55	gggaagacag	aaatattggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgtcaat	gaatgtcaag	360
	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggctctctt	420
	gctttgcatc	agccgcgggg	tgccatcaag	caggcaaaag	ttcacacagc	caagtgccac	480
	gagttcacctg	ccaactctct	cccacagccc	acattttgtc	ctgtctgcga	cgagttgttc	540
	tggtggcctga	acaaacaggg	ctaccagctg	cgacaatgca	atcgacgaat	tcacaagaag	600
60	tgtatttgata	aagtttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaacacat	660
	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagctga	caatatacaag	720
	agcccgacct	ctctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggc	gactggcagc	gcgaaggactc	780
	aagtgtgtagt	catgtgtgcac	gaatgtgcac	catagatgcc	agacaaaggc	ggccacacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gtcgcgtgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccggttga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcaggcca	ttccttgga	gtctcgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	catcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttggaca	aaatgttggtg	gaaaggaaat	tttggcaagg	ttctcctggc	gaattccaag	1200
	aaaaaccaac	aattttttcgc	ataaaggcc	ttaaagaaga	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatggttgat	gcacgatgg	agagaagaga	gttcttctct	tgctctggga	gatctctgtt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	ttctttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaaccggg	gggacttaac	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	ggagcgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcatct	caaaggaaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttgagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttt	gaatgtgcga	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	tacctctgtg	1620
	gggacacctg	actacatcgc	ccagagatc	ttgctgggtc	agaatacaaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggt	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gccttccgct	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	tatcccaagg	1800
	gtctgggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	ctgtgcgaga	caactgggag	1860
	aggctggggc	tgaaggggaga	catccgcgag	caccttttgt	ttcggggagat	ccactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaaggagat	tgacccacgc	ttccggccgc	aagtgaatac	accattttgac	1980
20	tgacgcaatt	tgcacaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcagggaact	tttctctcat	gaaccccggt	2100
	atggaggcgc	tgatatcctg	a				2121
25	<210>	120					
	<211>	1779					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
30	<300>						
	<302>	PKC zeta					
	<310>	NM2744					
	<400>	120					
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gcccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgcgc	ccagacacct	cgaggagctc	120
	tgtgagaggg	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	accgcctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggtg	tcctcccgag	tgagactgga	agaggctttc	240
	cgccctggcc	gtcagtgacg	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctc	300
40	gagcagccgt	gccttgcgcat	tcggggagaa	gacaaaatct	ttctacgcgc	gggagccaga	360
	agatggggga	agctgttacc	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaaagg	ccttacaagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggtcacagg	480
	tgcatcaact	gcaaatctgt	ggtccataag	cgctgcacag	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	ctcagtagca	caagaacgag	600
45	gacgcgcacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcttc	atcccggaag	660
	catgacagca	ttaaaagcga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcagatg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggtgcgag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacc	ccaaggttct	cctgggtgcg	ttgaagaaga	atgaccaaat	tacgccaatg	840
	aaagtgtgta	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcagctgt	ctgagcagcg	atccagcaac	cccttctcgt	ctgactatac	ctcgtctctc	960
	cagacgacaa	gtcgggtgtt	cctggctcatt	gagtagctga	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	caactgcaga	ggcagaggaa	gtccctgag	gagcagcgca	ggttctacgc	ggccagagatc	1080
	tgcatcgcgc	tcaacttctc	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacgt	gaagctggag	1140
	aacgtctctc	tggatcgcga	cgggcacatc	aagctcacag	ctctacggat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctgggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgccccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagaga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	ggagatcttc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	ccccgacatg	1380
	aacacagagg	actactcttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtcctcga	aagcctccca	tggttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaaggaggg	1500
60	ctcgctgcgt	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	ccacgcgctt	ttcccgagcg	1560
	atagactggg	acttgcgtga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gaogactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttccacca	gcgagccgct	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgtctgc caccaggagg tcggtgtga 1779

- 5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376
- 15 <400> 121
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgctcta cctccaccat 60
gccaaagtgg cccaggctgc acccatggca gaaggaggag gccagaatca tcacgaagt 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttcacag agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgccccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggctgtgagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttctctac agcacacaaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctctg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaatggt cctgcacaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt ccagatgtga caagccgagg cggtga 576
- 25 <210> 122
<211> 624
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens
- <300>
<302> VEGF B
<310> NM003377
- 35 <400> 122
atgagccctc tgctccgcg cctgetgtct gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccg 60
gccctgtct cccagcctga tgcctctggc caccagagga aagtgtgttc atggatagat 120
gtgtatactc gcgtacctg ccagcccccg gagggtggtg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 tggggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgtgtggc 240
tgctgcctcg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggtatgcag 300
atcctcatga tcgggtaccc gagcagtcag tggggggaga tgctccctga agaacacagc 360
cagtggtgat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420
cccacccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgtccc cggagcaccc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgtccc cgtgtcaccc 540
agcacacca gcgcctgac ccccggaact gcgcgcgcg ctgcccagcg cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624
- 50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429
- 60 <400> 123
atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgcccgtgc gctgctcccg 60
ggctctctgc agggcccccgc cgcccgccgc gccttcgagt ccggactcga cctctcgac 120
cggagagccc acgcggggga ggcacaggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

	cggctctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	accagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaagkaa	aggaggtgg	caacataaca	gagaacaggg	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttctg	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaag	360
	agtattgata	atgagtgagg	aaagactcaa	tgcatgccac	gggaggtgtg	tatagatgtg	420
5	gggaaggagt	ttggagtgcg	gacaaacacc	ttcttttaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgca	tgaacacacg	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatttga	aattacagtg	cctctctctc	aaggcccca	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatacac	ttcctgcgca	tgcatgtota	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	tattatagacg	ttcctgcgca	gcaacactac	cacagtgctca	ggcagcgaa	720
10	aagacctgoc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcagga	780
	gatttttatgt	tttctcgga	tgctggagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggacccaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgctcagtg	ctgcagagc	ggggctctgg	900
	ctctgccagct	gtggaccca	caaaagaacta	gacagaaact	catgcagtg	tgctctgtaa	960
	aacaaactct	tccccagca	atgtggggcc	aacocgaga	ttgatgaaa	cacatgccag	1020
15	tgtgtatgta	aaagaacctg	ccccagaaat	caaccctaa	atcctggaaa	atgtgctgt	1080
	gaatgtacgt	aaagtccaca	gaaatgtctg	ttaaaaggaa	agaagtctca	ccaccaaaaa	1140
	tgccagctgt	acagagggcc	atgtacgaac	cgccagagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtggtctg	ttgtgtccct	tcattattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtagacaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcattgatgtt	gtacgtccag	60
	ctgggtgcag	gctccagtaa	tgaacatgga	ccagtggaag	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggctgct	tctagtttgg	aggaactact	tcgaattact	180
	caactctgag	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggg	tcaaaagtgt	taccagtatg	240
35	gactctgcgt	cagcatccca	tcgggtccaat	aggtttgagg	caactttcta	tgcaattgaa	300
	acactaaaa	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaaagctg	360
	gtggaggtgg	ccagtgagct	ggggaagagt	accaacacat	tctccaagcc	cccttctgtg	420
	aaacgtgttc	gatgtggtgg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttattctgat	gaacacccag	480
	acctcgtaca	tttccaaaac	gctctttgag	atatcagtcg	ctttgacatc	agtaacctgaa	540
40	ttagtgcctg	ttaaaattgc	caatcataca	gggtgttaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	ttctgtccat	tgacatgcta	tggaatagca	acaaaatgaa	atgtgttttg	720
	caggagagaaa	atccacttgc	tggaaacagaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
45	tgtggggccac	acatgalgtt	tgacgaagat	cgttgcgagt	gtgtctgttaa	aaacacatgt	840
	ccccaaagtc	taatccagca	ccccaaaaac	tgacagtgtc	ttgagtgcaa	agaaagtctg	900
	gagacccgct	gccagaagca	caagctattt	caccagagca	cctgcagctg	tgagagacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaaacg	catgtgcmaa	gcatttgccc	1020
	tttccaaaag	agaaaaagggc	tgccacaggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggcccttg	ccggggcccc	tgccggcgcc	ccatgcgcgc	cgccgctgga	ggccctgtct	60
	ggggccgggc	cgtctcggtc	gctcgactcc	tcgcagatcc	tcattacttc	cgcgcgcgac	120

```

gacgcacgag cccgcgcgcg tcccaccggc ccgcgcgcgc ccgcgcgcgc cccctgcgac 180
ctgcacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgcgcgcgc ccacaccag tgcgcgcgcg 240
ccgcgcgcgc gcgcgcgcgc ggtgaagcgc aggtcggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggcgcgaga gcagtgggccc agctcggggc agaggcgcgc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcactgaatc tgacacccaa cgcgtctcctg 420
gagctgcctga gccactcggc tgacggtgtc tgcagactga actgggctgc cgaagtgctgc 480
aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcct ccagctcatt 540
ggcaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctggc 600
ggaaggcttg aggggtgtgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgctcgg cctacgtgac gtgtcaggac ctctgtaga ttgcagacc ttgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaaagc cctcctgagc acccagctcc aagcctgga ctctctggag 840
aactttcaga tctcctttaa gagcaaaaca ggcccgatgc atgttttctc gtgcctgag 900
gagacactga gtgggatcag cctcgggaag acccctatcc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggc ccaactgactc tgcacacata gtgtcaccaac caacatcctc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccaag ccagtctcta ctacgctgg agcaagaacc gctgtgttcc 1080
cggatgggca gctcgcgggc tcccgtaggc gaggaacgcg tgtcccgctc ggtggcgccc 1140
gactcgtccc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctcctccta ggagtccatc 1200
agcctttccc caccacaaga ggccctcgac taaccacttc gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgaatttggg gaacctcacc cctcggtatt ctga 1314

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
<213> Human papillomavirus

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

<400> 126
ggaactacgc tgccctagag gttttgctag ggagagagc gtgtgtggct tagccaccg 60
tcccggttac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagaactctc 120
35 tttctgcctg ctctcggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
<213> Hepatitis C virus

<300>
<302> EBER-2
45 <310> Jo2078

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgag gtgtaccca 60
cccgaggtca agtcccggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca ttgtcaagc 120
50 aggatctctc aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgtatttt tt 172

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
<213> Hepatitis C virus

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

<400> 128

```

atggaccggcg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggctc gatactcttg 60
 accttgtcac cgcactataa gctgttccctc gctaggctca tatggttggtt acaatatattt 120
 atcaccaggcg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatccccc cccctcaacgt tcggggggggc 180
 cgcgatgcgc tcatctctct cactgtgcgc atccaccocag agctaattctt taccaataccc 240
 5 aaaaattcttgc tgcacatact cgggtccactc atgtgtctccc aggtcgtgtat aaacaaagtgc 300
 cgtactctgc tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcattgca tgcgtgtgcg gaaggttgct 360
 ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatt aagtggcg cactgacagg taactgtctt 420
 tatgaccact tcacccactc ggcggactgg gccaccgcgg gctacagaga ccttgcgggtg 480
 gcaagttagc ccgtcgtctt ctctgatatt gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
 10 accgcgcgct gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgcccgcag ggggagggag 600
 atacatctgg gaccgcgaga cagccttgaa gggcagggggt ggcgactcct c 651

<210> 129
 <211> 161
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS4A
 <310> AJ238799

<400> 129
 25 gcaactgggt gctggtaggc ggagtccatg cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
 gcagcgtggt cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgaca 120
 ggggaagtct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

<210> 130
 <211> 783
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS4B
 <310> AJ238799

<400> 130
 40 gcctcacacc toocttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
 gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagc ctgctgtccc cgtgggtgaa 120
 tccaagtggc ggaccctcga agcctctctg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
 atacaatatt tagcagggtt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
 gcaatcacag cctctatcac cagccocgtc accaccacaac ataccctcct gtttaacatc 300
 45 ctgggggggt ggggtggcgc ccaacttgc cctccagagc ctgctcttgc ttctgtaggc 360
 gccggcagtc ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaaggtgtct tgtggatatt 420
 ctggcaggtt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggt catgagcggc 480
 gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc cccctggcgcc 540
 ctagtgtctg gggctcgttg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtggggg 600
 50 gctgtgcagt ggtatgaacg gctgatagcg ttgccttcgc ggggttaacca cgtctcccc 660
 acgcactatg tgctcgagag gcacgctgca gcagatcct tctcgtctct 720
 accatcacct agctgtgaa gaggtctcac cagtggatca acgaggagct ctccacgcca 780
 tgc 783

<210> 131
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5A
 <310> AJ238799

	<400> 131						
	tccggtcgtc	ggctaagaga	tgtttgggat	tggatatgca	cggtgttgac	tgatttcaag	60
	acctggctcc	agctccaagct	cctgccgcga	ttgccgggag	tccctctctt	ctcatgtcaa	120
5	cgtgggtaca	agggagctct	gcggggcgac	ggcatcatgc	aaaccaacct	cccatgtgga	180
	gcacagatca	cgcgacatgt	gaaaaacggt	tccatgagga	tcgtggggccc	taggacgtct	240
	agtaaacacg	ggcatgggaac	attccccatt	aacgcgtaca	ccacggggccc	ctgcacgccc	300
	tcccggcgct	caaattattc	tagggcgctg	tggcgggtgg	ctgtcgaggc	gtactgtggag	360
10	gttacgcggg	tgggggattt	ccactaogtg	acgggcatga	ccaactgacaa	cgtaaaagtc	420
	ccgtgtcagg	ttccggcccc	cgaattcttc	acagaaagtgg	atgggggtgcg	gttgacacagg	480
	tacgtctccag	cgtgcgaacc	cctcctacgg	gaggaggtca	catctcctgtg	cgggctcaat	540
	caataacctg	ttgggtcaca	gtcccatatg	gagcccgaa	cggacgtatg	agtgctcaat	600
	tcocatgtca	cgcacccctc	ccacattacg	gcggagacgg	ctaagcgtag	gctggccagg	660
	ggatctcccc	cctccttggc	cagctcatca	gtatgcacgc	tgtctgcgcc	ttccttgaag	720
15	gcaaatctgc	ctacccgtca	tgactccccg	gaactgcacc	tcactgcaggc	caacctcctg	780
	tggcgccagg	agatggggcg	gaacatcacc	cgctgtggag	cagaaaaata	ggtagtaatt	840
	ttggactcct	tcagagcgct	ccaagcggag	gaggatgaga	gggaagtatc	cgctccggcg	900
	gagatcctgc	ggaggtccag	gaaattccct	cgagcgatgc	ccatatgggc	acgcgccgat	960
	tacaacctcc	cactgtttaga	gtcctggaa	gaaccggact	acgtccctcc	agtgtataac	1020
20	gggtgtccat	tgcgcctcgc	caaggccccc	ccgataccac	ctccacggact	gaagaggagc	1080
	gttgtcctgt	cagaactctac	cgtgtctctc	gccttggcgg	agctcgccac	aaagaccttc	1140
	ggcagctccg	aatcgtcggc	cgtcgacagc	ggcaccggaa	cgccctctcc	tgacacggcc	1200
	tccgacgagc	gcgacgcggg	atccgacggt	gagtcgtact	ccctccatgc	cccccttgag	1260
	ggggagccgg	gggatccgca	tctcagcgac	gggtcttggt	ctaccgttag	cgaggaggct	1320
25	agtgaggagc	tcgtctgctg	c				1341
	<210> 132						
	<211> 1772						
30	<212> DNA						
	<213> Hepatitis C virus						
	<300>						
	<302> NS5B						
35	<310> AJ238799						
	<400> 132						
	tcgatgtcct	acacatggag	aggcgccctg	atcacgccat	gcgtgcgga	ggaaaccaag	60
	ctgcccatac	atgcacttag	caactctttg	ctcgtccacc	acaacttgggt	ctatgtctac	120
40	acatctcgca	gcgcaagcct	gcggcagaag	aaggtcaacct	ttgacagact	gcaggtcctg	180
	gacgaccact	accgggacgt	gtcacaaggag	atgaaggcga	aggcgtccac	agtaaaacct	240
	aaactctcat	ccgtggaggga	agcctgttaa	ctgacgcgcc	cacattcgcc	cagatctaaa	300
	tttggctatg	gggcacaagga	cgtccggaa	ctatccagca	aggccgttaa	ccacatccgc	360
45	ccgtgttgga	aggacttgct	ggaagacact	gagacacca	ttgacacca	catcatggca	420
	aaaaatgagg	ttttctgcgt	ccaaaccagag	aagggggggc	gcaagccagc	tcgccttatc	480
	gtattccca	attttgggggt	tcgtgtgtgc	gagaaaaatgc	ggtcttacga	tgcatatgac	540
	accctccctc	aggccgtgat	gggtcttcca	tacggattcc	aatactctcc	tggaacagcg	600
	ctcgagatcc	atttgggggt	ctggaaggcg	aatgacatcc	ctatgggctt	ggcatatgac	660
	accgcgtgtt	ttgactcaac	ggtcactgag	aatgacatcc	gtgttgagga	gtcaatctac	720
50	caatgttgtg	acttggcccc	cgaagccaga	gggcagaact	ggtcgctcac	tggtgtctcc	780
	tacatcgggg	gcccctctac	taattctaaa	aataccctca	gcggctatcg	ccgggtccgc	840
	gcgagcgggt	tactgacgac	cagctgcgggt	aataccctca	catgtttact	gaaggccgct	900
	gcggcctgtc	gagctgcgaa	gctccaggag	tgacagatgc	tcgtatcgcc	agacgacctt	960
	gtcgcttatc	gtgaaagcgc	ggggaccacca	gaggacgagc	cgacatccag	ggcctctcag	1020
55	gagggtatga	ctagatactc	tgccccccct	gggggaccgc	ccaaaccaga	atagacctgt	1080
	gagttgatac	catcatgtct	ctccaatgtg	tcagtcgcgc	acgatgcact	tgccaanaag	1140
	gtgtactatc	tcacccgtga	ccccaccacc	ccctctgcgc	gggctgcgct	ggagacagct	1200
	agacacactc	ctggctagtc	ctggctagtc	aacatcatca	tgatgcgctc	tgactgtgtg	1260
	ccaaggtatg	tcctgatgac	tcatttcttc	tcactctctc	tagctcagga	acaacttgaa	1320
60	aaagccctag	attgtcagat	ctacggggcc	tggtactcca	ttgagcactt	tgacctacct	1380
	cagatcattc	aacgactcca	tggccttagc	gcattttcac	tcacatagta	ctctccaggt	1440
	gagatcaata	gggtggcttc	atgcctcagg	aaacttgggg	taccgccctt	gcgagctctg	1500

	agacatcggg	ccagaagtgt	ccgcgctagg	ctactgtccc	aggggggggg	ggctgccact	1560
	tgtggcaagt	acctcttcaa	ctgggcagta	aggaccaagc	tcaaaactca	tccaatcccg	1620
	gctgcgtccc	agttggattt	atccagctgg	ttcgtgtcgt	gttacagcgg	gggagacata	1680
	tatcacagcc	tgctctcgtg	ccgaccocgc	tggttcattg	ggtgcctact	cctactttct	1740
5	gtaggggtag	gcattctatc	actccccaac	cg			1772
	<210> 133						
	<211> 1892						
10	<212> DNA						
	<213> Hepatitis C virus						
	<300>						
	<302> NS3						
15	<310> AJ238799						
	<400> 133						
	cgccctattac	ggcctactcc	caacagacgc	gaggcctact	tggtgcctac	atcactagcc	60
	tcacagcccg	ggacaggaac	caggctcgagg	gggaggtcca	agtggtctcc	accgcaaac	120
20	aatctttccct	ggcgacctgc	gtcaatggcg	tgtgttggac	tgtctatcat	ggtgcccggt	180
	caaaagaccct	tgccggcccca	aagggcccaa	tcacccaat	gtacaccaat	gtggaccagg	240
	acctcgtcgg	ctggcaagcg	ccccccgggg	cgcttctctt	gacacccatc	acctgcggca	300
	gctcggacct	ttacttggtc	acgaggcatg	cgatgtcat	tcoggtgcgc	cgggggggcg	360
	acagcagggg	gagcctactc	tccccaggc	cgctctccta	cttgaaggcg	ctctcggggc	420
25	gtccactgct	ctgcacctcg	gggcacgctg	tgggcatctt	tcgggctgcc	gtgtgcaccc	480
	gaggggttgc	gaaggcggtg	gactttgtac	cgctcgagtc	tatggaaaac	acctatcggt	540
	ccccggtctt	cacggacaac	tcgtcccttc	cggcgtatcc	gcagacatc	caggtggccc	600
	atctacacgc	ccctacttgt	agcggcaaga	gcactaagg	gcgcggtcgc	tatgcagccc	660
	aaggggtata	ggtgcttgtc	ctgaacccgt	cgctcgccgc	caccctaggt	ttcggggcgt	720
30	atatgtctata	ggcacatggt	atcgacccta	acatcagaac	cggggttaag	accatcacca	780
	cggtgtccccc	catcacgtac	tccacctatg	gcaagtttct	tgccgacggt	ggtgtctctg	840
	ggggcgctcta	tgacatcata	atatgtgatg	agtgccactc	aactgactcg	acctatccc	900
	tggggcctcta	cgacgtcctg	gaccaagcgg	agacggctgg	agcgcgactc	gtcgtgctcg	960
	ccaccgcctac	gcctccggga	tcggtccacc	tgccacatcc	aaacatcgag	gaggtggctc	1020
35	tgtccagcac	tggaagaatc	cccttttatg	gcaagccatc	ccccatcgag	accatcaagg	1080
	gggggagcca	cctcattttc	tgccattcca	agaaagaatg	tgatgagctc	gccgcgaagc	1140
	tgtccggcgt	gcgtagcat	attaccgggg	ccttgatgta	ctctgtatca	tcctgtatcc	1200
	caactacgcg	agacgtcatt	gtcgtagcaa	cggaacgtct	aatgacgggc	tttaccggcg	1260
	atttcgactc	agtgatcgac	tgcatacatc	gtgtccccc	gacgtcgac	ttcagctgct	1320
40	ccccgacctt	caccatttag	acgacgacgc	tgccacaaga	cgcggtgtca	cgctcgcagc	1380
	ggcgaggcag	gactggttag	ggcaggatgg	gcatttcacg	gtttgtgact	ccaggagaa	1440
	ggccctcgag	catgttcgat	tccctggctc	gtgtcgagtg	ctatgacggt	ggcgtgtgct	1500
	gggtacagact	cacgcgcgcc	gagacctcag	ttaggttgcc	ggcttaccata	aaacacacag	1560
	ggttgcccggt	ctgcgaagac	catctggagt	tctggagagag	cgctcttaca	ggcctacacc	1620
45	acatagacgc	ccatttcttg	tcccagacta	agcaggcagg	agacaaactc	ccctacctgg	1680
	tagcatacca	ggctcaggtg	tgccccaagg	ctcaggctcc	acctccatcg	tgggacacaa	1740
	tgtggagagt	tctcatcagg	ctaaagccta	cgctgcacgg	gcccaacgcc	ctgctgtata	1800
	ggctgggagc	cgctcaaaac	gaggttacta	ccacacaccc	cataaccaaa	tacatcatgg	1860
50	catgcattgc	ggctgacctg	gaggtcgtca	cg			1892
	<210> 134						
	<211> 822						
	<212> DNA						
55	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> stmn cell factor						
	<310> M59964						
60	<400> 134						
	atgaagaaga	cacaaacttg	gattctcact	tgcatttata	ttcagctgct	cctatttta	60

	cctctcgtca	aaactgaagg	gatctgcagg	aatcgtgtga	ctaataatgt	aaaagaogtc	120					
	actaaattgg	tggcaaatct	tcctaaagac	tacatgataa	ccctcaaat	tgtccccggg	180					
	atggatgttt	tgccaagtca	ttgttggaata	agcgagatgg	tagtacaatt	gtcagacagc	240					
5	tgactgtatc	tctctggacaa	gttttcaaatt	atttctgaag	gcttgagtaa	ttattccatc	300					
	atagacaaac	ttgtgaatat	agtogatgac	cttctggagt	gcgtcaaaag	aaactcatct	360					
	aaggatctaa	aaaaatcatt	caagagccca	gaaccagcgt	tctttactcc	tgaagaattc	420					
	tttagaattt	ttaatagatc	caatgatgcc	ttcaaggact	ttgtagtggc	atctgaaact	480					
	agtgattgtg	tgtgtttcttc	aacattaagt	cctgagaag	attccagagt	cagtggtcac	540					
10	aaaccattta	tgtttacccc	tgttgcagcc	agctccctta	ggaatgcagc	cagtagcagt	600					
	aataggaagg	ccaaaaatcc	ccctggagac	tccagcctac	actgggcagc	catggcattg	660					
	ccagcattgt	tttctcttat	aattggcttt	gcttttggag	ccttatactg	gaaggaagga	720					
	cagccaagtc	ttacaagggc	agttgaaaat	atacaaat	atgaagagga	taatgagata	780					
	agtatgttgc	aagagaaaga	gagagagttt	caagaagtgt	aa		822					
15												
	<210> 135											
	<211> 483											
	<212> DNA											
	<213> Homo sapiens											
20												
	<300>											
	<302> TGFalpha											
	<310> AF123238											
25												
	<400> 135											
	atgggtccct	cggtctggaca	gctccgccctg	ttcgtctctgg	gtattgtgtt	ggctgcgtgc	60					
	caggcccttg	agaacagcac	gtcccccgtg	agtgacagac	cgcccgtggc	tgcagcagtg	120					
	gtgtcccat	ttaatgactg	cccagattcc	cacactcagt	tctgcttcca	tggaaacctg	180					
	agggttttgg	tgcaggagga	caagccagca	tgtgtctgcc	attctgggtg	cggtgggtga	240					
30	cgctctgagc	atgcggacac	cctggccgtg	gtggctgcc	gcacagaaga	gcagggccatc	300					
	accgcttgg	tgggtgtctc	catcgtggcc	ctggctgtcc	ttatcatcac	atgtgtgtcg	360					
	atacactgct	gccaggtccg	aaaacactgt	gagtggtgcc	gggcccctcat	ctgccggcac	420					
	gagaagccca	gcgccctcct	gaagggaaga	accgcttgct	gccactcaga	aacagtggtc	480					
35	tga						483					
	<210> 136											
	<211> 1071											
	<212> DNA											
40	<213> Homo sapiens											
	<300>											
	<302> GD3 synthase											
	<310> NM003034											
45												
	<400> 136											
	atgagccccc	gcgggcgggc	ccggcgacaa	acgtccagag	gggcatggc	tgtactggcg	60					
	tggaaagtctc	cgcggaaccg	gctgcccatg	ggagccagtg	ccctctgtgt	cgtgtgtctc	120					
	tgttggctct	acatcttccc	gctctaccgg	ctgcccacag	agaaagagat	cgtagcaggg	180					
50	gtgtgcacac	agggcagcgc	gtggaggagg	aaccagacg	cgccagcagc	gttcaggaaa	240					
	caaatcggaag	actgctgcga	ccctgcccat	ctctttgcta	tgactaaaat	gaattcccc	300					
	atgggggaaga	gcattgtgga	tgacggggag	tttttatact	catccaccat	tgaacaattca	360					
	acttaactctc	tcttcccaca	ggcaacccca	tccagctcgc	cattgaagaa	atggcggtg	420					
	gtggggaatg	gtgggaattct	gaagaagagt	ggctgtggcc	gtcaaataga	tgaagcaaat	480					
55	tttgtcaatgc	gatgcaatct	ccctcctttg	tcaagtgaat	acaactaagga	tgttggatcc	540					
	aaaagtcaagt	tagtgacagc	taatccacgc	ataattccgc	aaaggtttcca	gaacctctctg	600					
	tggtccagaa	agacattttg	ggacaacatg	aaaatctata	accacagtta	catctacatg	660					
	cctgcctttt	ctatgaagac	aggaacagag	ccatctttga	gggtttatta	tacactgtca	720					
	gatgttgtgtg	ccaatcaaac	agtgtgtgtt	gccaaaccca	actttctgcg	tagcatgtga	780					
60	aaagtctcgga	aaagttagagg	aatccatgcc	aagcgctctg	ccacagactc	tttctgtgtg	840					
	agcgcagctc	tgggtctctg	tgaagaggtg	gccatctatg	gcttctgtggc	cttctctgtg	900					
	aatatgcatg	agcagcccat	cagccaccac	tactatgaca	acgtcttacc	ctttctgtgc	960					

	ttccatgccca	tgcccgagga	atttctccaa	ctctggtatc	ttcataaaat	cggtgcactg	1020
	agaatgcagc	tggacccatg	tgaagatacc	tcactccagc	ccacttcccta	g	1071
5	<210> 137	<211> 744	<212> DNA	<213> Homo sapiens			
10	<300>	<302> FGF14	<310> NM004115				
	<400> 137						
15	atggccggcg	ccatcgctag	cggtttgata	cgccagaagc	ggcaggcgcg	ggagcagcag	60
	tgggacccgg	cgtctgccag	caggaggcgg	agcagcccca	gcaagaaccg	cgggctctcg	120
	aacggcaacc	tgggtggatat	cttctccaaa	gtgcgcatac	tcggcctcaa	gaagcgcagg	180
	tggcggcgcc	aagatcccca	gctcaagggt	atagtgaaca	gggtatatgt	caggcaaggc	240
20	tactacttgc	aaatgcaccc	cgaatggagct	ctcgatggaa	ccaaggatga	cagcactaat	300
	tctacactct	tcaacctcat	accagtggga	ctacgtgttg	ttgccatcca	gggagtga	360
	acagggttgt	atatagccat	gaatggagaa	ggttacctct	accocatcca	actttttacc	420
	ctgaactgca	agtttaaaaga	atctgttttt	gaaaatttat	atgtaatacta	ctcatccatg	480
	tggtacagac	aacaggaatc	tggtagagcc	tggtttttgg	gattaaataa	ggaagggcaa	540
	gctatgaaag	ggaacagagt	aaagaaaacc	aaaccagcag	ctcatttctc	accacaagca	600
25	tgggaagtgt	coatgtaccg	agaaccatct	ttgcatgatg	ttgggggaac	ggccccgaag	660
	ctggggtgtg	cgccaagtga	aagcacaagt	gcgtctgcga	taatgaatgg	aggcaaacca	720
	gtcaacaaga	tgaagacaac	atag				744
30	<210> 138	<211> 1503	<212> DNA	<213> Human immunodeficiency virus			
35	<300>	<302> gag (HIV)	<310> NC001802				
	<400> 138						
40	atgggtggca	gagcgtcagt	attaagcggg	ggagaattag	atcgatggga	aaaaattcgg	60
	ttaaggccag	ggggaaagaa	aaaatataaa	ttaaaacata	tagtatgggc	aagcaggagag	120
	ctagaacgat	tcgcagttaa	tctctggcctg	ttagaaacat	cagaaggcgtg	tagacaaaata	180
	ctgggacagc	tacaaccatc	ccttcagaca	ggatcagaag	aacttagatc	attatataat	240
	acagtagcaa	cctctctattg	tgtgcatcaa	agatatagaga	taaaagacac	caagggaagct	300
45	ttagacaaga	ttagaggaaga	gcaaaaacaaa	agtaagaaaa	aagcacagca	agcagcagct	360
	gacacaggac	acagcaatca	ggtcagccaa	aattacccta	tagtgcagaa	cattccagggg	420
	caaatggtac	atcaggccat	atcacctaga	actttaaatg	gagcgggtaa	agtagtagaa	480
	gagaaggctt	tcagccccaga	agtgtatccc	atgtttttcag	cattatcaga	aggagccacc	540
	ccacaagatt	taaacaccat	gctaaacaca	gtggggggac	atcaagcagc	cattgcaaatg	600
50	ttaaagagaga	ccatcaatga	ggaagctgca	gaatgggata	gagtgcatac	gatgcagtga	660
	gggcctattg	caccagggca	gatgagagaa	ccaaggggaa	gtgacatagc	aggaactact	720
	agtcacccttc	aggaacaaat	aggatggatg	acaaataatc	cacctatccc	agtaggagaa	780
	atttataaaa	gatggataat	cctggggtta	aataaaaatg	taagaatgta	tagccctacc	840
	agcattctgtg	acataagaca	aggaccaaag	gaacccttta	gagactatgt	agacccgttc	900
55	tataaaactc	taagagccga	gcaagcttca	caggagggtaa	aaaatttggt	gacagaaaoc	960
	tggtgtgtcc	aaaatgcgaa	cccagattgt	aagactattt	ttaaagcatt	gggaccacag	1020
	gctacacatg	aagaatgatg	gacagcatgt	caggggatag	gaggaccocg	ccataaggca	1080
	agagtttttg	ctgaagcaat	gagccaaagta	acaaattccag	ctaccataat	gatgcagaga	1140
	ggcaatttta	ggaaccaaag	aaagattgtt	aagtgtttca	attgtggcaa	agaagggcac	1200
60	acagccagaa	attgcagggc	cctaggaa	aggggctgtt	ggaattgtgg	aaaggaagga	1260
	caccaaatga	aagatgtcat	tgagagacag	gctaattttt	taggggaagt	ctggccttcc	1320
	tacaaggga	ggccaggga	ttttcttccag	agcagaccag	agccacaagc	cccacaagaa	1380

```

gagagcttca ggtctggggg agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaaactgt atcctttaac ttccctcagc tcaactcttg gcaacgaccc ctctgcacaa 1500
taa                                                1503

```

5

```

<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

10

```

<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

```

15

```

<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gggggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg cgcaccaacc aggcagagcc cgcatacagc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaacgag agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggctcagg cccacgcaag 240
aaggcagcca agcacaaagg agctgagggt gccctcaaac acctcaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg cctgggagga cagcagttct tttctccccc tagactcttc actgacctgag 360
gacatccogg tttttactgc tgcagcagct gctacccccc ttccatctct agtccctaac 420
aggagccccc gcagccccct gtctccccc agcagttctga gtgcaccccc 480
gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
accagagagt ctgggccagc ccacgcgcaa gaattcacca tgacctgtcg agtgaggcgt 600
tccattgaga ttgggagtgg cacttcocaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660
atgctgtctc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtggg ctccgcctgg atggtctctc aaaccggggc 780
ccaggttgca ctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
agttgtctcc tgggctccct ggggtgccct ggcctgcct gctgcctgt cctcagtgag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcaoctcagc tacctggata ttgaggagct gacccctgag 960
ggactctgcc agtgctcgtt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a                                                1101

```

35

```

<210> 140
<211> 219
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

40

```

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

```

45

```

<400> 140
atggagccac tagatcctag cctagagccc tggaaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtacca ctctgctattg taaagagtgt tgccttcatt gccaaagtgt tttcataaca 120
aaaggcttag gcatctccta ttggcaggaag aagcggagac agcgacgaa aactcctcaa 180
ggtcctcaga ctaatacagt ttctctatca aagcagtaa                219

```

50

```

<210> 141
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

```

55

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
(R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

```

60

<400> 141
 ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
 ucuaaacuuc uuucgagau ggu 24

20 <210> 143
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

25 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
 ist

30 <400> 143
 uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

40 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
 1-Gens ist

45 <400> 144
 ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
 augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
 <211> 21

<212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

 <400> 146
 10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

 <210> 147
 <211> 21
 15 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

 <400> 147
 25 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

 <210> 148
 <211> 22
 30 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
 GFP-Sequenz ist

 <400> 148
 ccacaugaag cagcagacu uc 22

 40 <210> 149
 <211> 22
 <212> RNA
 45 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

 50 <400> 149
 gaagucgucg ucguucaugu gg 22

 55 <210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFF- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 150

ccacaugaag cagcagacu u

21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFF- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 151

gucgugcugc uucauguggu c

21

<210> 152

<211> 24

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 152

uacagcaagc cuggaaccua uagc

24

<210> 153

<211> 22

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 153

acaggaugag gaucguuucg ca

22

<210> 154

<211> 22

<212> RNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

<400> 154

ugcgaaacga uccucauccu gu

22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 155
gaugaggauu guuucgcaug a 21

15 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157
acaggauag gauguuuucg caug 24

45 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

<210> 160
10 <211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
15 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

<400> 160
20 cuucuccgcc ucacaccgu gcaa 24

<210> 161
25 <211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

<400> 161
35 gcagcggugu gaggcggaga ag 22

<210> 162
40 <211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
45 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 162
aagucgugcu gcuucaugug g 21

50 <210> 163
55 <211> 23
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
60 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

```

5      <210> 164
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
10     (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

      <400> 164
15     ccacaugaag cagcagcagu                                20

      <210> 165
      <211> 22
      <212> RNA
20     <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
25     antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 165
      agucgucgug cuucaugugg uc                                22

30     <210> 166
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz
35

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
      antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
40     komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 166
      agucgucgug cuucaugugg                                20
      ,

45     <210> 167
      <211> 24
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

50     <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
      (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

55     <400> 167
      ccacaugaag cagcagcagu ucuu                                24

      <210> 168
60     <211> 21
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

```

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
 5 EGFR-Sequenz ist

 <400> 168
 aacaccgcgac caugucaaga u 21

 10 <210> 169
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 15 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
 komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

 20 <400> 169
 cuugacaucg ucggguguu u 21

 25 <210> 170
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 30 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
 EGFR-Sequenz ist

 35 <400> 170
 aaguuuuuu uccgcugcu au 22

 40 <210> 171
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 45 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
 komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

 50 <400> 171
 ugauagcgac gggaauuuua ac 22

 55 <210> 172
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
 EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa 22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (3S-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24